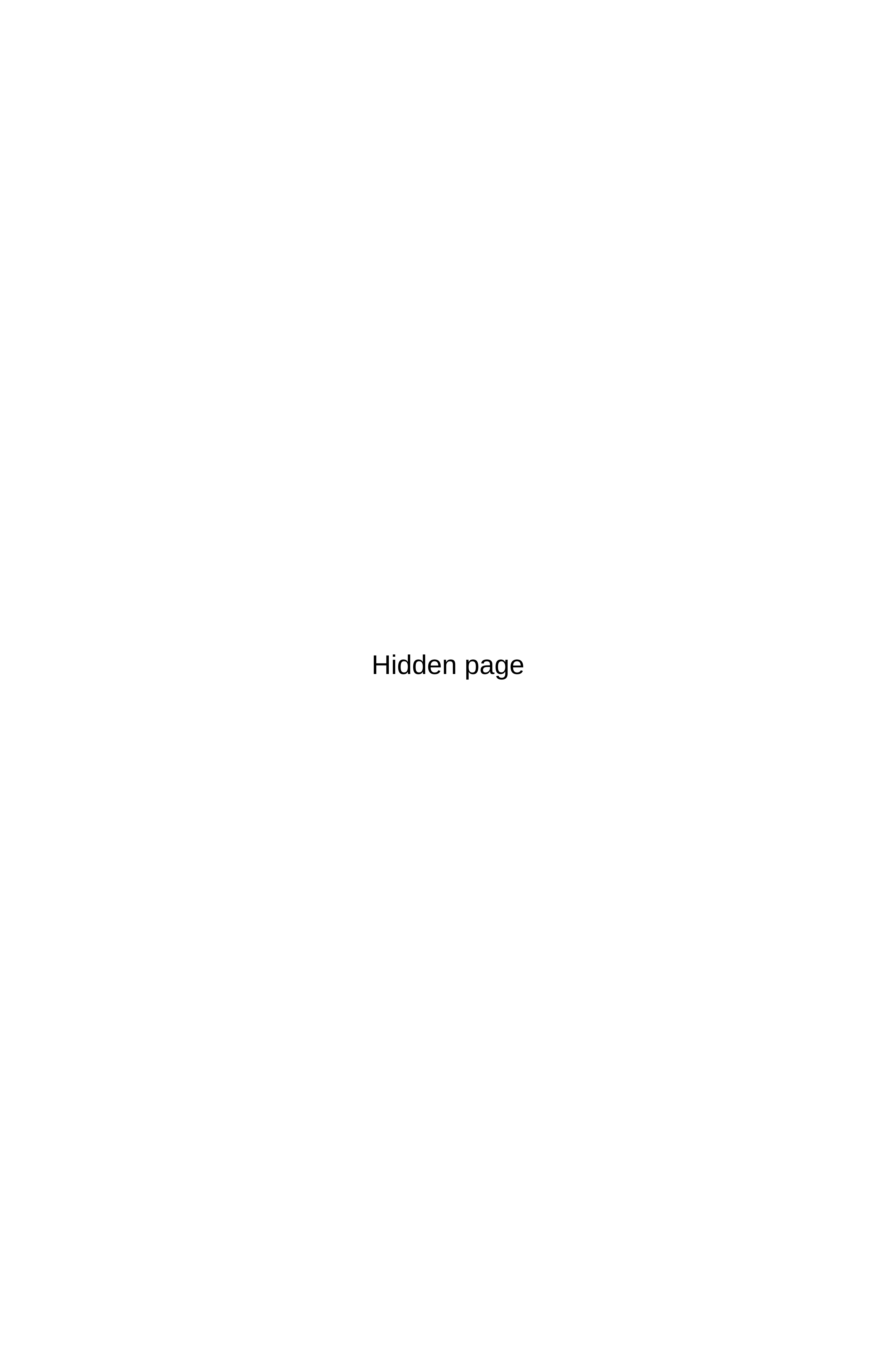
Ouvrage coordonné par
Marie-José Mathieu, Jean-Marie Fonteneau

le manuel porphyre du préparateur en pharmacie

▸ Préparation du BP
▸ Formation continue



COLLECTION porphyre


Hidden page

Ouvrage coordonné par
Marie-José Mathieu, Jean-Marie Fonteneau

le manuel *porphyre* du préparateur en pharmacie

- Préparation du BP
- Formation continue





Les illustrations de la partie « Anatomie-physiologie » proviennent principalement du Manuel d'anatomie et de physiologie, de S.H. Nguyen, 3e édition, éditions Lamarre.
Les figures 33, 37, 38 et 43 ont été réalisées par Corinne Boudon.
Les figures 70, 71, 72, 73, 74 et 75 ont été réalisées par Franck Lhermitte.

ISBN 978-2-910228-70-5
Éditions Porphyre
1, rue Eugène et Armand Peugeot
92500 Rueil-Malmaison

Préface

Nombreux sont les Cassandres qui voudraient ouvrir le débat sur la disparition du métier de préparateur en officine. En ce qui me concerne, il n'y a ni doute ni discussion possibles : les préparateurs en officine sont et resteront les collaborateurs du pharmacien. Pour autant la profession ne doit pas rester immobile : à l'image de ce qui était votre cœur de métier jusqu'à une période récente - les préparations magistrales et officinales -, les attributs du préparateur moderne doivent évoluer aussi vite que la pharmacie française. Et c'est peu dire que les changements s'accélèrent actuellement.

Pour cela, pas besoin d'être devin, il suffit d'être clairvoyant : l'avenir ne sourit qu'à ceux qui l'ont préparé... et ce livre, *le manuel Porphyre du préparateur en pharmacie*, vous sera d'une grande aide. Il aborde avec clarté et de façon très complète les différentes facettes de l'activité du préparateur à la fois au quotidien et lors de sa formation initiale. L'astucieux jeu des questions/réponses - placé aux côtés des applications pratiques - permettra au professionnel de mettre à jour ses connaissances mais aussi d'en acquérir de nouvelles et *in fine* d'auto-évaluer ses acquis.

La recherche de la perfection caractérise la démarche des auteurs de ce livre, que j'ai pour bon nombre d'entre eux côtoyés en tant que président de l'Association Nationale pour la Formation Professionnelle de la Pharmacie. Et c'est précisément ce souci du détail qui fera la différence au moment de passer son brevet ou d'exercer au jour le jour ce métier promis à un bel avenir. Cet ouvrage marque le point de départ d'une ère nouvelle pour les préparateurs en pharmacie

Permettez-moi, en conclusion de cette préface, d'exprimer une pensée toute particulière à mes amis Olivier et Jean-Marie.

Philippe GAERTNER
Président de la Fédération des syndicats pharmaceutique de France

Sommaire

II-Pathologie-pharmacologie

III-Pharmacologie générale

IV-Toxicologie

V-Commentaires techniques écrits

VI-Immunologie

VII-Microbiologie

Chapitre 6. Composés aromatiques, arènes

Chapitre 7. Alcools

Chapitre 8. Amines

Chapitre 9. Acide carboxylique

Chapitre 10. Terpènes

X-Biochimie

Chapitre 1. Constitution de la matière vivante

Chapitre 2. Méthodologie d'investigation en biochimie

Chapitre 3. Glucides

Chapitre 4. Lipides

Chapitre 5. Protides

Chapitre 6. Acides nucléiques

Chapitre 7. Métabolisme et enzymes

XI-Pharmacie galénique

XII-Botanique

XIII-Phytothérapie

XIV-Pharmacognosie

XV-Homéopathie

XVI-Législation pharmaceutique

XVII-Législation du travail

XVIII-Gestion

XIX-Travaux pratiques de préparation et de conditionnement de médicaments

XX-Reconnaissances

XXI-Dispositifs médicaux

XXII-Communication professionnelle

Avant-propos

L'ouvrage que nous avons le plaisir et l'honneur de présenter a pour but d'apporter aux élèves préparateurs l'ensemble des compétences exigées par le référentiel du diplôme de préparateur en Pharmacie. Nous avons voulu illustrer ce manuel par un maximum d'exercices et de cas concrets pour le rendre plus proche des réalités de notre métier, tout en intégrant l'actualité la plus récente.

Cet ouvrage s'adresse donc aux élèves préparateurs mais aussi aux préparateurs diplômés qui pourront rafraîchir leur mémoire avec des notions parfois oubliées ; il pourra également rendre service aux stagiaires en pharmacie et à l'ensemble de l'équipe officinale puisque chacun, dans ces nombreux chapitres, pourra y trouver les réponses aux questions qu'il se pose.

Nous remercions chaleureusement tous les auteurs qui ont pris le temps de rédiger cet ouvrage avec intelligence et harmonie.

Nous remercions également les éditions Porphyre qui nous ont fait confiance pour mener à bien ce travail.

Puissent les lecteurs trouver dans ce livre les informations dont ils ont besoin et les candidats au BP l'aide qui leur permettra de réussir leur examen.

Les coordinateurs de l'ouvrage
Marie-José Mathieu et Jean-Marie Fonteneau

L'équipe des auteurs

Les coordinateurs

Jean-Marie Fonteneau (Travaux pratiques, législation du travail)
Préparateur, cadre de santé, formateur, chef de travaux au Centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat), membre titulaire de la commission du Préparateur.

Marie-Josée Mathieu (Chimie générale et organique, Anatomie-physiologie)
Pharmacien, formatrice au centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat) depuis 1996.

Les co-auteurs

Olivier Allo (Pharmacie galénique)
Coordinateur pédagogique à l'Institut de Formation Santé-Pharmacie de la Côte d'Azur. Vice-président de l'ANFPP.

Chantal Baudry (Immunologie)
Pharmacien, formatrice auprès des préparateurs en pharmacie à L'Ifocotep à Nantes.

Pascale Blanc (Pharmacie galénique)
Pharmacien, formatrice à l'Institut de Formation Santé-Pharmacie de la Côte d'Azur.

Odile Catier (Botanique, phytothérapie, pharmacognosie)
Pharmacien, a longtemps enseigné à Paris au Centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat).

Agnès Chevallet (communication professionnelle)
Formatrice à l'Institut de Formation Santé-Pharmacie de la Côte d'Azur.

Isabelle Claverie (Pharmacologie générale, toxicologie, biochimie, anatomie-physiologie)
Docteur en pharmacie et Docteur de l'Université de Strasbourg en pharmacologie. Formatrice au centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat). Intervenant extérieur en milieu universitaire.

Marie-Ange Dalmasso (Pharmacie galénique)
Préparatrice, formatrice à l'Institut de Formation Santé-Pharmacie de la Côte d'Azur.

Hélène Hedde (Pharmacologie générale, toxicologie)
Docteur en pharmacie, formatrice au Centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat), pharmacien adjoint (Paris XVII).

Philippe Klusiewicz (Reconnaissances, travaux pratiques)
Préparateur, formateur au Centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat).

Nicolas Le Quellec (Dispositif médicaux)
Préparateur, formateur au CFA de Lorient.

Solange Liozon (Législation pharmaceutique, gestion, anatomie-physiologie)
Docteur en pharmacie, responsable de formation Sud Formation Santé à Avignon.

Chantal Ollier (Homéopathie)
Pharmacien (filière industrie, DU Homéopathie-Phytothérapie), responsable scientifique en milieu industriel.

Nicole Pothier (CTE, pharmaco-pathologies, anatomie-physiologie)
Docteur en pharmacie, ex-titulaire pharmacie d'officine, formatrice auprès de professionnels de la santé.

Danielle Roux-Sitruk (Botanique, phytothérapie, pharmacognosie)
Pharmacien, rédactrice en chef de la revue « Phytothérapie européenne », formatrice auprès des professionnels de la santé, notamment au Centre de formation professionnelle de la pharmacie (Planchat).

Anatomie-physiologie

CHAPITRE 1

Organisation et orientation du corps humain

Le corps humain est construit autour d'un cadre osseux : le squelette.

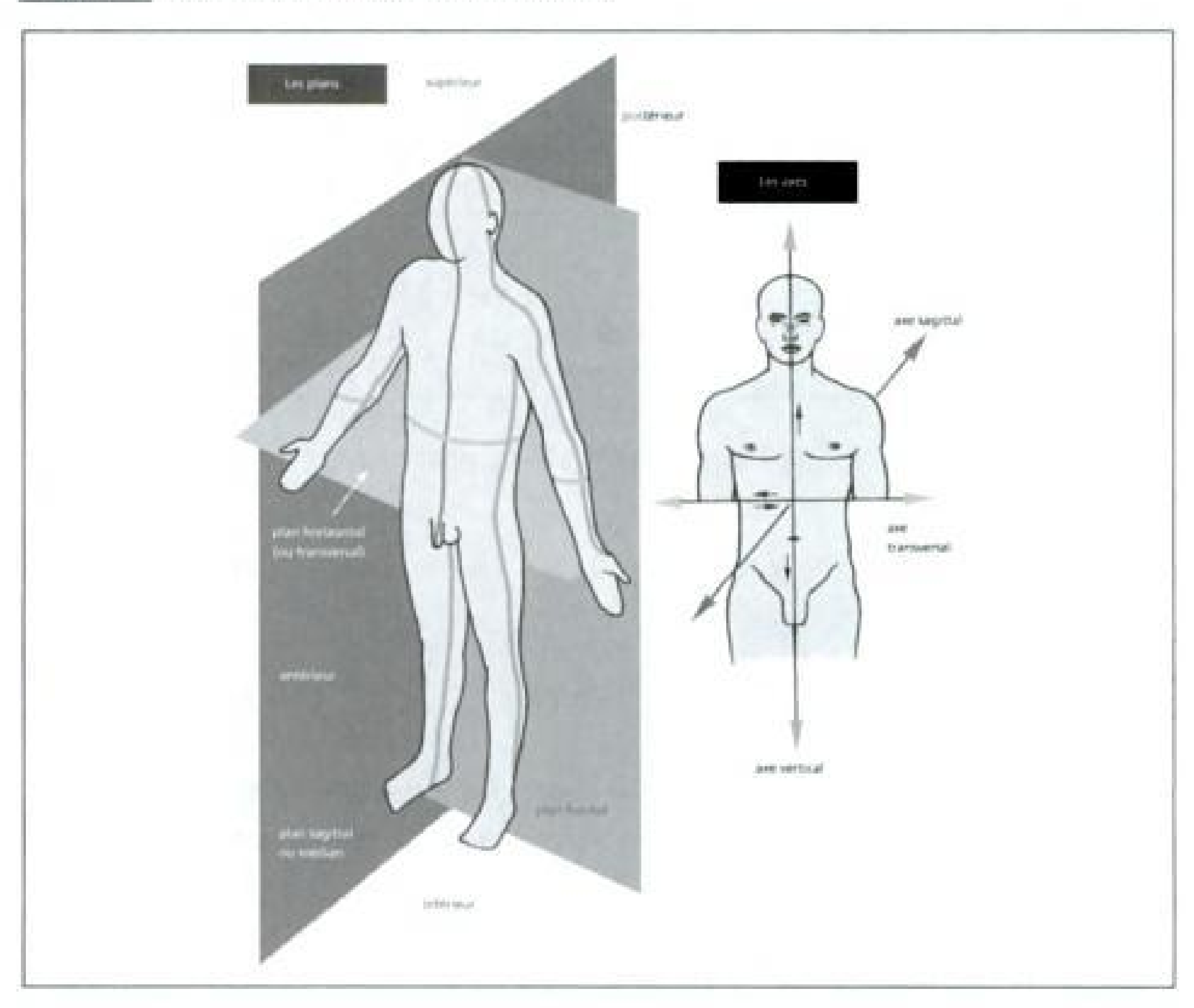
Il est formé par :

- la tête et le cou ;
- le tronc qui porte les membres supérieurs et les membres inférieurs. Le tronc est séparé par le diaphragme en deux parties : le thorax et l'abdomen.

Le corps humain est observé en vue antérieure ou ventrale ou en vue postérieure ou dorsale.

Les plans et les coupes permettant l'étude anatomique du corps humain.

Fig. 1. **Plans et coupes du corps humain.**



Axe sagittal : plan longitudinal perpendiculaire au plan frontal.

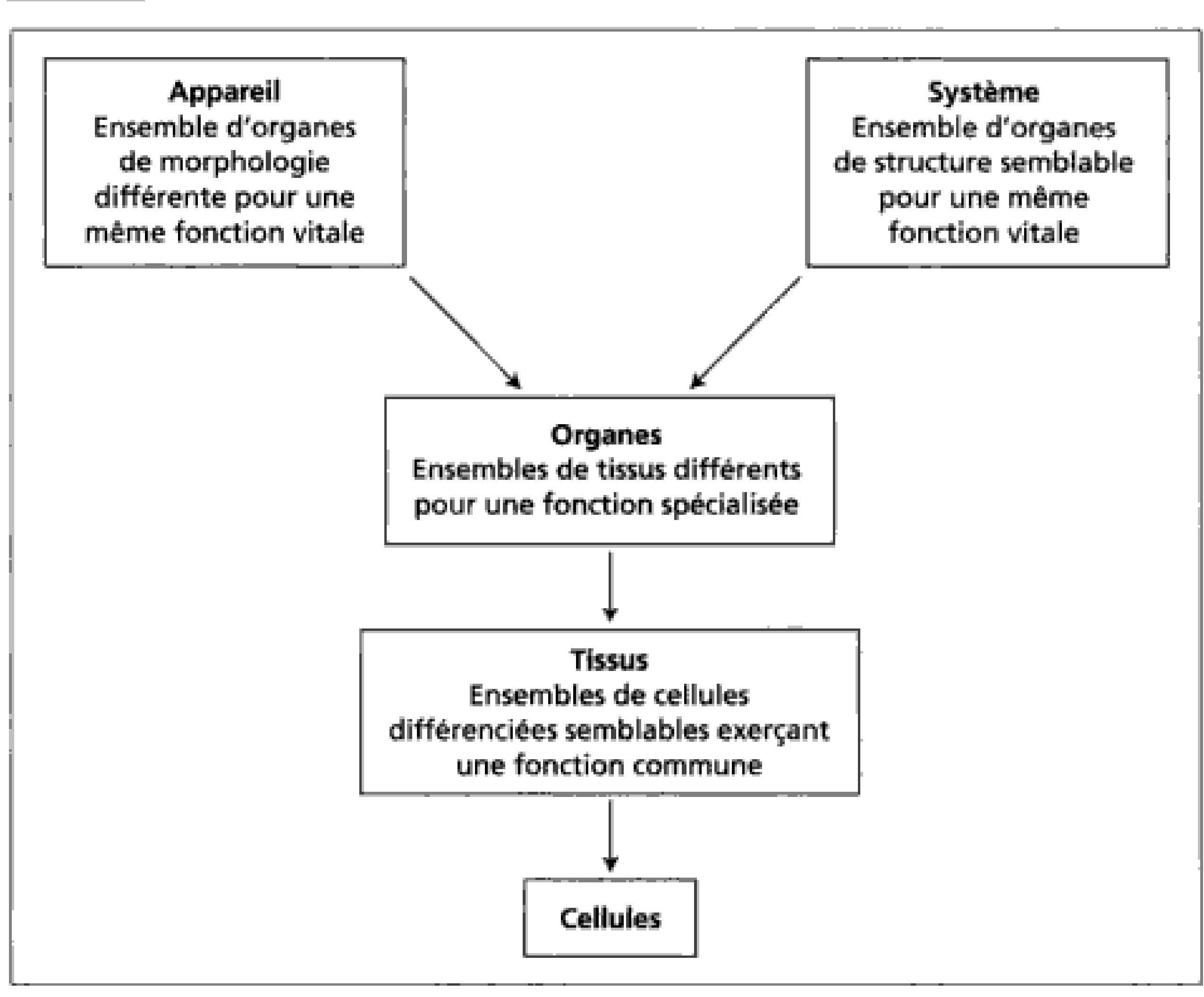
Axe frontal : Parallèle au front ; en avant : antérieur ; en arrière : postérieur.

Axe transversal : sépare le corps en deux parties : supérieure et inférieure par rapport à la tête.

Le corps humain comporte trois cavités qui contiennent les principaux organes ou viscères entourés par des membranes ou séreuses :

- la cavité crânienne ;
- la cavité thoracique ;
- la cavité abdomino-pelvienne. Elle est divisée en neuf régions grâce à quatre plans.

Fig. 2. **Constitution de l'organisme.**



Le corps humain comprend plusieurs appareils et systèmes qui assurent trois fonctions :

- l'appareil locomoteur
- les organes des sens
- le système nerveux

} *fonction de relation avec le milieu extérieur*

- l'appareil circulatoire
- l'appareil digestif
- l'appareil urinaire
- l'appareil respiratoire

} *fonction de nutrition*

- l'appareil génital (masculin, féminin) → *fonction de reproduction*

Le système endocrinien intervient dans l'ensemble des trois fonctions.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Parmi les organes suivants, quels sont ceux qui n'appartiennent pas à la cavité thoracique :**
   a) le cœur ;
   b) le pancréas ;
   c) les poumons ;
   d) l'œsophage ;
   e) l'estomac.

2. **Quels sont les organes qui appartiennent à la cavité abdominale :**
   a) la rate ;
   b) les reins ;
   c) l'intestin grêle ;
   d) le rectum ;
   e) la vessie.

3. **L'appareil urinaire comprend :**
   a) un urètre ;
   b) un pénis ;
   c) une vessie ;
   d) les reins.

4. **L'appareil génital féminin comprend :**
   a) la vulve ;
   b) les ovaires ;
   c) l'utérus.

5. **L'appareil respiratoire comprend :**
   a) les poumons ;
   b) la bouche ;
   c) les fosses nasales ;
   d) le larynx ;
   e) les bronchioles.

6. **L'appareil circulatoire comprend :**
   a) le cœur ;
   b) les artères ;
   c) les capillaires ;
   d) les veines.

7. **L'appareil digestif comprend :**
   a) les glandes salivaires ;
   b) le foie ;
   c) l'anus ;
   d) la langue ;
   e) la rate.

8. **Le système endocrinien comprend :**
   a) l'hypophyse ;
   b) la thyroïde ;
   c) les ovaires ;
   d) le foie ;
   e) les surrénales.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 2

Cellule et hérédité

Le corps humain est formé par la juxtaposition de plusieurs milliards de cellules.

La cellule humaine est une cellule eucaryote (à noyau vrai).

Taille de la cellule

La taille de la cellule est de l'ordre du micron (µ), mais certaines cellules peuvent atteindre plusieurs centimètres.

Exemples : une hématie mesure en moyenne sept microns, une fibre musculaire plusieurs centimètres, un neurone jusqu'à un mètre de long.

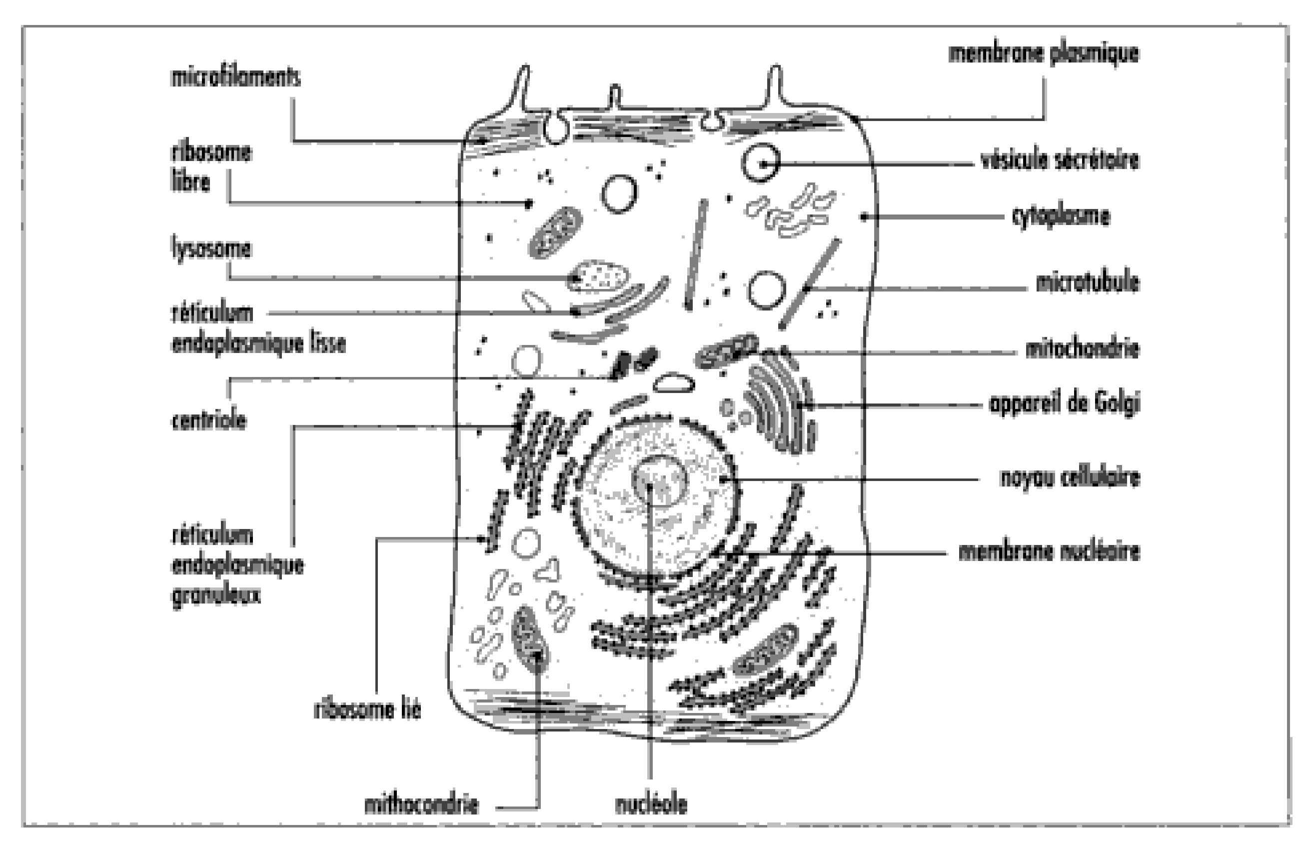
La cellule est invisible à l'œil nu. Son étude nécessite donc l'utilisation du microscope optique ou celle du microscope électronique.

Forme de la cellule

La forme varie d'un tissu à un autre, mais toutes les cellules possèdent des caractères communs.



Structures communes : schéma standard d'une cellule humaine.



Fonctions des différentes structures de la cellule humaine

Structures		Fonctions
Membrane cytoplasmique Deux couches de protéines séparées par deux couches centrales de phospholipides		Permet les échanges entre la cellule et le milieu extérieur Elle est le siège de réactions chimiques Elle porte des récepteurs spécifiques
Noyau		Il est indispensable à la vie cellulaire Permet la reproduction des cellules et la transmission des caractères héréditaires (ADN de la chromatine) Transmission d'informations aux organites intracytoplasmiques
Inclusions cytoplasmiques	Mitochondries	Centrales qui fournissent l'énergie à la cellule (cycle de Krebs)
	Appareil de Golgi	Activité sécrétoire des cellules
	Réticulum endoplasmique	Réseau de cavités associées à des ribosomes (REG) ou non (REL) qui assure le stockage et le transport de molécules à l'intérieur de la cellule
	Lysosomes	Vésicules contenant de nombreuses enzymes qui interviennent dans la dégradation d'éléments étrangers, de métabolites et d'organites
	Centrioles	Dirigent la division cellulaire
	Ribosomes	Constitués d'ARN, ils élaborent les protéines
	Vacuoles	Cavités contenant des déchets ou des substances de réserve

Tab. 1. **Fonctions et structures de la cellule humaine.**

Constituants chimiques de la cellule

Ils sont répartis en deux grands groupes :

Substances organiques : à base de C, H, O, N

Protides	Lipides	Glucides
L'unité de base est l'acide aminé L'union des acides aminés par des liaisons peptidiques forme les dipeptides, les polypeptides qui s'organisent en protéines (albumine, globulines, collagène, etc.) Ils représentent 18 % de l'organisme humain	Quatre types : acides gras, glycérides, phospholipides et stéroïdes Constituants des membranes cellulaires	On distingue les oses et les osides Ils fournissent l'énergie aux cellules

Tab. 2. **Substances organiques.**

Les acides nucléiques sont des composés organiques représentés par l'ADN au niveau du noyau qui assure la reproduction des cellules et la transmission des caractères héréditaires et par l'ARN qui assure la synthèse des protéines. Leur structure est étudiée à la partie « Biochimie ».

Substances minérales

- L'eau : elle représente deux tiers du poids total du corps humain. Elle est répartie en deux compartiments, un intracellulaire (40 % du poids corporel) et un extracellulaire (20 % du poids corporel).
- Les composés minéraux : ils sont dissous dans l'eau sous forme d'ions :
  - les anions : chlorures, phosphates, sulfates, carbonates, bicarbonates ;
  - les cations : sodium, calcium, potassium, magnésium.

Vie cellulaire

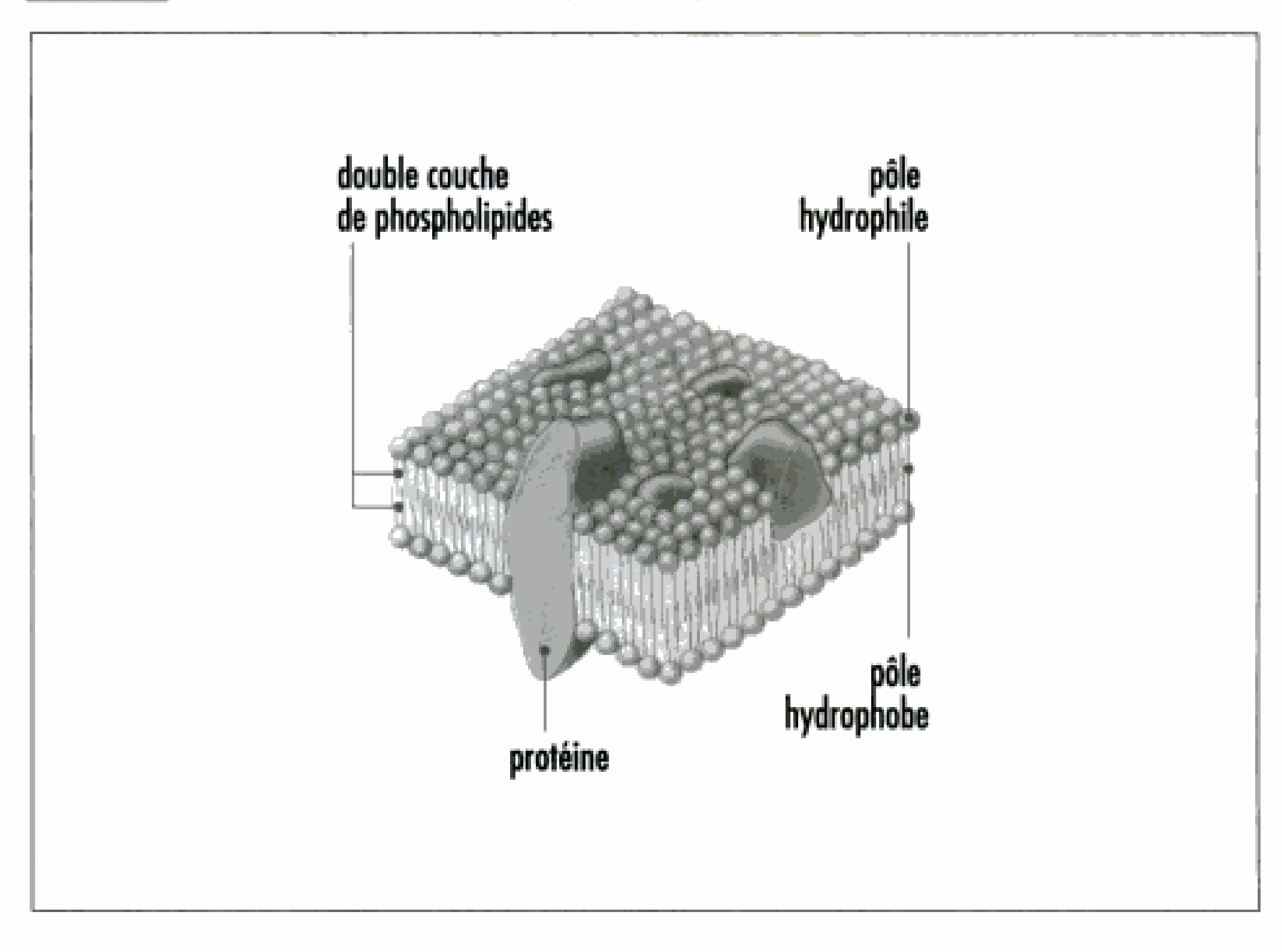
Elle reproduit les fonctions élémentaires de la vie.

Fonction de nutrition

Échange avec le milieu extracellulaire à travers la membrane plasmique.

▸ Architecture de la membrane plasmique : théorie de la mosaïque fluide

Fig. 4. **Structure de la membrane plasmatique.**



La membrane plasmique est formée d'une double couche de phospholipides incluant des protéines globuleuses qui ont un rôle de transport (pores ou canaux temporaires ou permanents pour les substances hydrophiles). Les protéines périphériques sont des enzymes, des récepteurs aux hormones ou aux neuromédiateurs, des marqueurs spécifiques de l'identité biologique (marqueurs HLA), des transporteurs spécifiques ou non.

Toutes ces molécules sont mouvantes dans le temps et dans l'espace. Cette fluidité concerne surtout les phospholipides (translation latérale et rotation) : c'est la théorie de la mosaïque fluide.

▸ Perméabilité membranaire

La membrane plasmique gère les échanges transmembranaires entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire en fonction :

- de la taille des particules ;
- de leur liposolubilité.

La perméabilité membranaire est dite « sélective ».

Il existe deux transports possibles :

▹ *Transport passif*

Il se fait dans le sens du gradient de concentration sans apport d'énergie.

Diffusion simple	Osmose	Diffusion facilitée
Passage de particules (ions, petites molécules) du milieu le plus concentré (hypertonie) vers le moins concentré (hypotonie) jusqu'à l'équilibre ou isotonie Exemple : la dialyse	Passage d'eau du milieu hypotonique vers un milieu hypertonique Si l'eau entre dans la cellule : turgescence Si l'eau sort de la cellule : plasmolyse	Passage de molécules dans le sens du gradient de concentration grâce à des transporteurs membranaires spécifiques Transport saturable

Tab. 3. **Différents transports passifs.**

On définit la pression osmotique par la force exercée par une solution sur la membrane qui l'entoure.

▹ ***Transport actif***

Allant contre le gradient de concentration avec un apport d'énergie et des transporteurs, il est saturable.

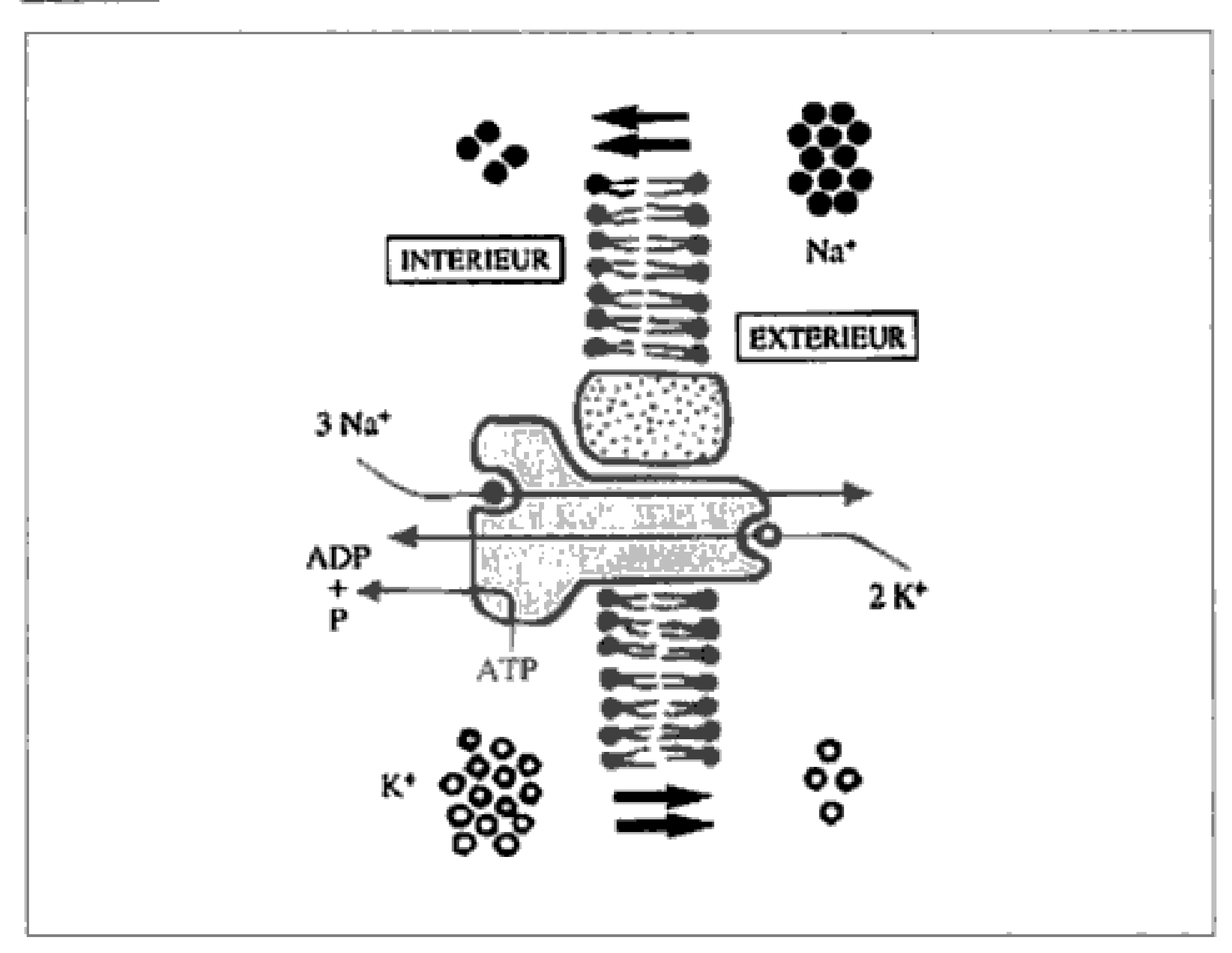
L'énergie provient de l'hydrolyse de l'ATP.

Les transporteurs sont des protéines.

L'ensemble transporteur-ATPase est appelé « pompe membranaire ».

Exemple : la pompe Na^+/K^+.

Fig. 5. **Pompe Na^+/K^+.**



▸ Échanges cellulaires par déformation de la membrane plasmique

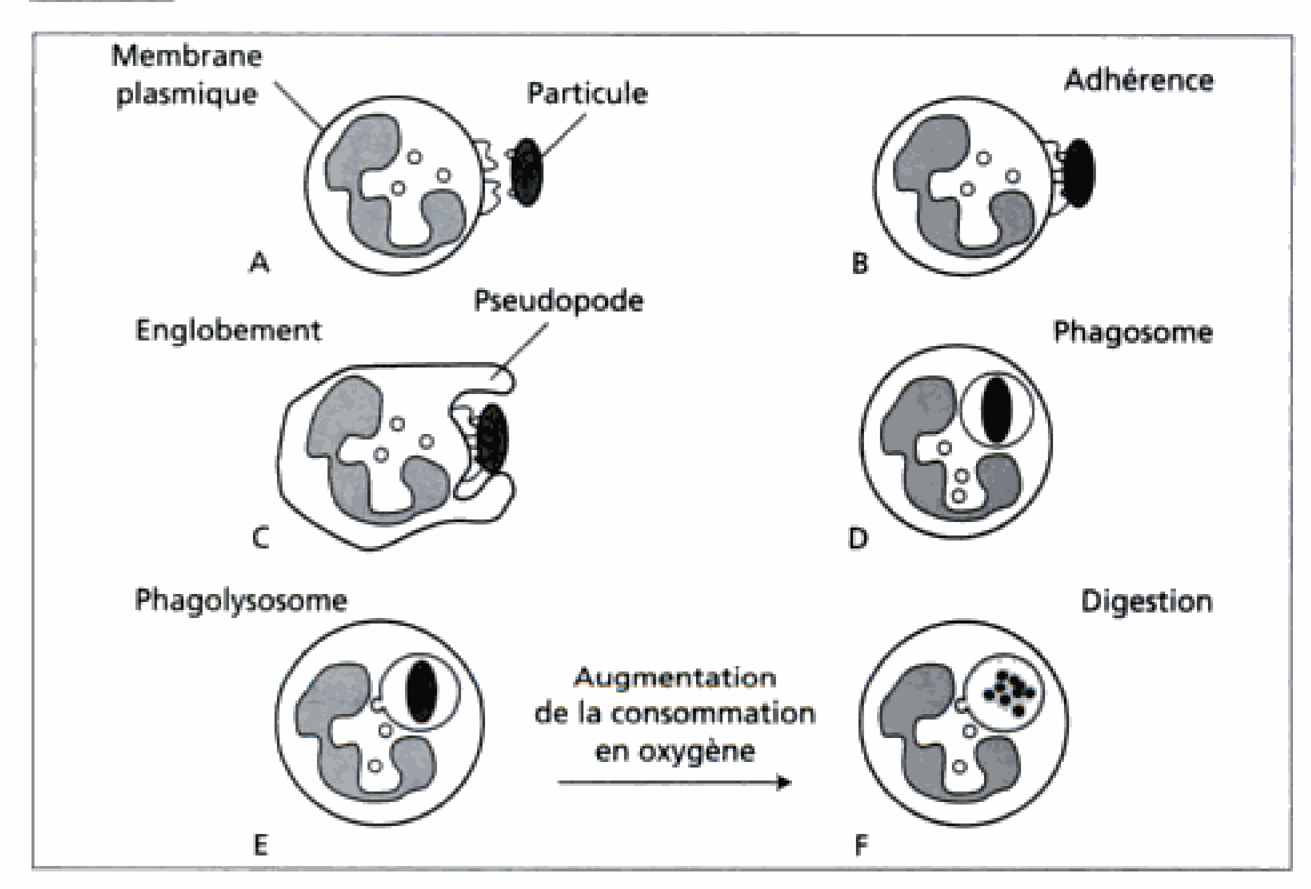
▹ *Endocytose*

Pour les particules de taille importante comme les bactéries, les virus, les antigènes, la pénétration dans la cellule se fait par endocytose par invagination de la membrane plasmique.

Selon la taille, on distingue :

- la *phagocytose* : pour les bactéries, les débris cellulaires par les cellules de défense immunitaire.

Fig. 6. **Phagocytose.**



Les pseudopodes sont des invaginations de la membrane plasmique assurant le déplacement de la cellule ou l'englobement de particules ;

- la *pinocytose* : ingestion de gouttelettes, surtout pour les adipocytes, les cellules à villosités ;
- l'*endocytose* avec intervention de récepteurs membranaires spécifiques.

▹ *Exocytose*

L'exocytose est le processus inverse. Des vésicules intracellulaires viennent s'accoler à la membrane plasmique, fusionnent et déversent leur contenu hors de la cellule (ex. : la libération des neuromédiateurs).

Une partie des matériaux ingérés est utilisée par la cellule au cours de l'anabolisme.

À l'inverse, la dégradation des constituants usés s'appelle le « catabolisme ».

L'ensemble des transformations constitue le métabolisme cellulaire.

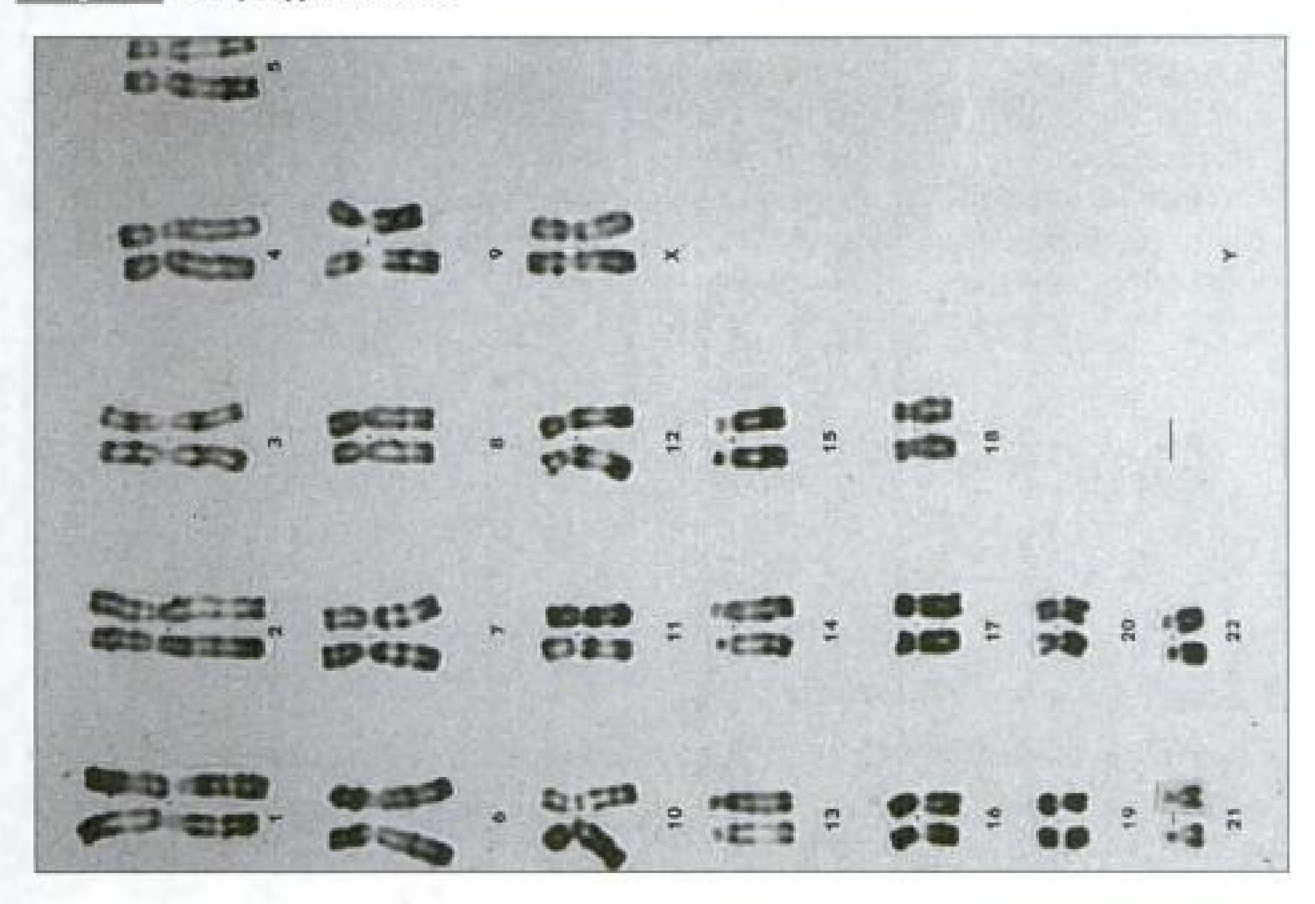
Fonction de reproduction : la mitose ou division cellulaire

Toutes les cellules du corps humain sont issues des divisions d'une cellule unique, l'œuf.

La cellule humaine comporte 23 paires de chromosomes (2n ou diploïde) réparties en 22 paires d'autosomes et une paire de chromosome sexuel (XX ou XY). La mitose donne deux cellules filles identiques à partir d'une cellule mère.

L'identification et l'étude de leur groupement permettent de dresser une carte chromosomique ou caryotype. Les chromosomes sont répartis par paires, chaque paire en comporte un d'origine paternelle et un d'origine maternelle.

Fig. 7. Caryotype **féminin.**



La vie d'une cellule se déroule selon une succession de cycles cellulaires.

Cycle cellulaire = interphase + mitose
20 heures 19 heures + 1 heure

▸Interphase

La cellule effectue de nombreuses synthèses, son noyau est dit « quiescent » : il ne montre aucun chromosome. Le matériel génétique ou ADN se présente sous forme de chromatine.

Elle comporte trois phases :

- phase G1 : synthèse protéique ;
- phase S : réplication ou duplication de l'ADN qui donne deux molécules d'ADN parfaitement identiques contenant chacune un brin de la molécule mère et un brin nouvellement formé : duplication semi-conservatrice ;
- phase G2 : phase de préparation à la mitose, la quantité d'ADN est de 4n.

▸ Mitose : quatre phases

Prophase (43 minutes)	Métaphase (5 minutes)	Anaphase (2 minutes)	Télophase (10 minutes)
Duplication et migration des centrosomes Disparition de la membrane nucléaire Condensation de la chromatine en chromatide Union de deux chromatides identiques par un centromère pour former le chromosome	Fuseau de division entre les deux centrosomes Fixation des chromosomes par le centromère sur le fuseau en plaque équatoriale	Séparation des chromosomes le long du fuseau Chaque chromatide sœur migre vers un pôle de la cellule	Disparition du fuseau Étranglement médian de la cellule pour donner deux cellules filles Formation des membranes nucléaires Désorganisation du chromosome (1 chromatide) en chromatine

Tab. 4. **Les quatre phases de la mitose.**

La multiplication cellulaire est contrôlée par des facteurs de croissance et d'inhibition.

Chaque type de cellule se divise un certain nombre de fois, puis meurt. Il existe un contrôle génétique et biologique du nombre de mitoses pour une cellule.

Les cellules peuvent échapper à ce contrôle biologique. Il y a alors :
- formation de tumeur bénigne : les cellules se multiplient activement mais sont normales. Cette prolifération anarchique de cellules normales provoque une tumeur bénigne. Cette tumeur a des contours bien précis, ne migre jamais ;
- formation de tumeur maligne : les cellules se multiplient activement et perdent leur différenciation. Cette prolifération anarchique de cellules anormales ou cancéreuses provoque une tumeur maligne ou cancer. Cette tumeur n'a pas de contour précis, elle envahit les tissus voisins, très vascularisée et peut migrer vers d'autres tissus (métastases).

Certains agents comme les virus (*Papillomavirus*, virus de l'hépatite C), les radiations (UV, rayons X), les substances chimiques (amiante, goudrons, fumée de cigarettes) peuvent dérégler ce contrôle de la mitose et être à l'origine de cancérisation.

▸ Méiose

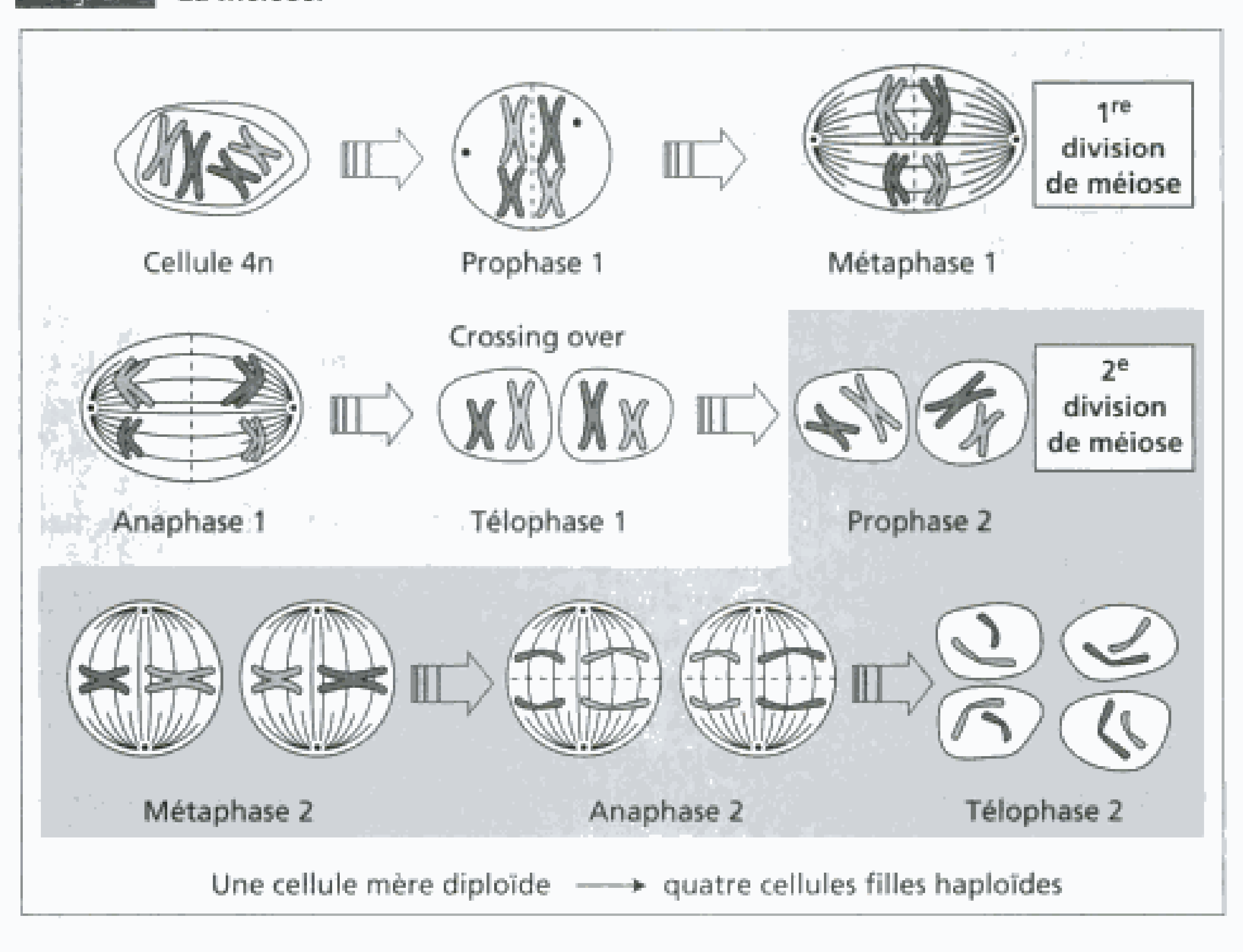
Elle constitue un mode de division particulier qui aboutit à la formation de cellules haploïdes (n) ayant la moitié du nombre initial de chromosomes.

Seules les cellules sexuelles ou gamètes effectuent la méiose.

La fusion du gamète mâle et du gamète femelle aboutit à la formation de l'œuf qui possède le nombre normal de chromosomes.

La méiose est formée de deux divisions successives après une unique réplication de l'ADN :
- division réductionnelle : réduction du nombre de chromosomes ;
- division équationnelle : séparation des deux chromatides du même chromosome.

Fig. 8. **La méiose.**



Le crossing-over

Lors de la prophase 1, les chromosomes homologues sont accolés sur toute leur longueur.
Les chromatides de chaque chromosome peuvent entrer en contact avec celles du chromosome apparié formant des chiasmas.
Un fragment de chromatide peut s'échanger avec un fragment équivalent d'une chromatide du chromosome homologue. Des chromatides différentes se constituent et subissent ensuite les étapes de la méiose.
Le crossing-over permet un brassage des caractères génétiques.
Pendant la méiose, quand les chromosomes sont appariés, il existe de nombreuses possibilités pour obtenir des aberrations. Ce sont soit des mutations des chromosomes (délétion, inversion, translocation), soit des anomalies du nombre des chromosomes (trisomie 21).

Hérédité, expression génétique

La génétique est la science de l'hérédité. Elle étudie la transmission des caractères héréditaires et ses anomalies.

Les caractères spécifiques d'un individu correspondent à l'expression d'informations codées portées par les chromosomes.

Chaque paire de chromosomes (23 paires chez l'homme) a une origine maternelle et paternelle.

Le chromosome est l'état structuré du matériel génétique constitué d'ADN.

Définitions

- *Gène* : séquence d'ADN qui détermine un caractère héréditaire.
- *Locus* : position définie du gène sur le chromosome. Les gènes de même fonction occupent le même locus sur chaque chromosome d'une même paire.
- *Allèle* : expression différente d'un gène mais même fonction : deux gènes qui se correspondent sont appelés « allèles ».
- *Génotype* : constitution génétique d'un organisme.
- *Phénotype* : expression du génotype, ensemble des caractères apparents d'un individu.
- *Homozygote* : un individu est homozygote pour un caractère donné lorsque les deux allèles du même gène sont identiques.
- *Hétérozygote* : un individu est hétérozygote pour un caractère donné lorsque les deux allèles du même gène sont différents.
- *Récessif* : se dit d'un caractère génétique ou d'un gène qui se manifeste seulement s'il est présent sur les deux chromosomes homologues.
- *Dominant* : se dit d'un caractère génétique ou d'un gène qui peut s'exprimer s'il est uniquement sur un des chromosomes homologues (*a fortiori* les deux).
- *Autosomes* : chromosomes dont l'information génétique n'intervient pas dans la détermination du sexe (22 paires d'autosomes).
- *Gonosomes* : chromosomes sexuels X et Y.
- *Mutation* : modification de la séquence des bases de l'ADN (ajout, perte, inversion).

Maladies héréditaires

Tous les caractères de notre organisme se transmettent héréditairement selon les lois de la transmission de Mendel.

Le génome humain comporte plus de 100 000 gènes dont l'étude permet de dépister et de soigner les maladies génétiques (environ cinq mille maladies).

▸ Maladies chromosomiques

Elles sont dues à un défaut ou à un excès de matériel chromosomique qui peut concerner une portion ou la totalité du chromosome. L'erreur se produit au moment de la division cellulaire. La transmission à la descendance n'est pas obligatoire car la méiose peut rétablir au niveau des gamètes le nombre normal de chromosomes.

Exemples :

- le syndrome de Down ou mongolisme ou trisomie 21 : 47 chromosomes, 3 chromosomes 21 ;
- le syndrome de Klinefelter : 47 chromosomes dont 2 chromosomes X et un Y (XXY).

▸ Maladies génétiques

Elles sont consécutives à la mutation d'un ou plusieurs gènes.

- Maladies *monogéniques* : mutation d'un seul gène. Ce sont le plus souvent des maladies métaboliques (hypercholestérolémie familiale).
- Maladies *polygéniques* : mutations mettant en jeu plusieurs gènes (HTA, diabète de type 1, sténose du pylore).

▸ Hérédité non liée au sexe ou hérédité autosomale

Le gène responsable de la maladie est porté par un autosome. La maladie atteint les deux sexes dans des proportions identiques.

- Hérédité *autosomale dominante* : il suffit d'être hétérozygote pour être atteint de la maladie (M/S ou M/M).
  Exemples : chorée de Huntington (mouvements anormaux), polydactylie (doigt surnuméraire), syndactylie (soudure de deux ou plusieurs doigts).

- Hérédité *autosomale récessive* : seuls les homozygotes sont touchés par la maladie. Des parents non atteints (hétérozygotes) peuvent avoir un enfant malade.
  Exemples : mucoviscidose (pathologie des glandes exocrines muqueuses), phénylcétonurie, albinisme total (absence de mélanine).
- *Codominance* : les gènes sont de force comparable, aucun ne prédomine, les deux gènes s'expriment.
  Exemple : les groupes sanguins ABO : les allèles A et B sont codominants, O est récessif.

▸ Hérédité liée au sexe

La mutation à l'origine de la maladie concerne un gène porté soit par le chromosome X (le plus fréquent), soit par le chromosome Y.

- Allèle morbide porté par le chromosome Y : tous les hommes appartenant à une même famille sont touchés. La maladie se transmet invariablement de père en fils. Ce cas est exceptionnel.
  Exemple : l'hypertrichose des oreilles.
- Allèle morbide porté par le chromosome X : les deux sexes peuvent être atteints. La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme : si le chromosome X de l'homme est porteur du gène, le sujet est obligatoirement atteint car son chromosome Y, non homologue de X, ne peut pas porter l'allèle sain. La femme ne peut être atteinte que si les deux X sont porteurs de l'allèle morbide.
  Exemples : l'hémophilie, le daltonisme, la myopathie de Duchenne.

> La prévention des maladies génétiques s'effectue par le diagnostic anténatal qui consiste à étudier le caryotype du fœtus (amniocentèse, cordocentèse, trophocentèse).
> La recherche de paternité utilise la transmission des caractères spécifiques.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

Exercice 1

Choisir la ou les bonne(s) réponse(s).

1. **Une cellule animale comporte :**
   a) Une membrane nucléaire
   b) Des amyloplastes
   c) Des mitochondries
   d) Une paroi cellulaire

2. **Les cellules adultes sans noyau sont**
   a) Les érythrocytes
   b) Les spermatozoïdes
   c) Les neurones

3. L'ADN se trouve

a) Dans le noyau
b) Dans les ribosomes
c) Dans les mitochondries
d) Dans le cytoplasme

4. Le doublement de la quantité d'ADN s'effectue

a) Seulement dans la mitose
b) Seulement dans la méiose
c) Dans la mitose et la méiose

5. La cellule humaine possède

a) 22 paires de chromosomes
b) 24 paires de chromosomes
c) 23 paires de chromosomes

Exercice 2

Cocher la bonne réponse

	Cellule bactérienne	Cellule végétale	Cellule humaine
Noyau vrai			
Mitochondries			
1 chromosome unique			
Cellule diploïde			
Chloroplaste			
Paroi pectocellulosique			
Mitose			
Scissiparité			
Réticulum endoplasmique			
Plasmide			
Appareil de Golgi			
Respiration fermentation			

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 3

Les tissus

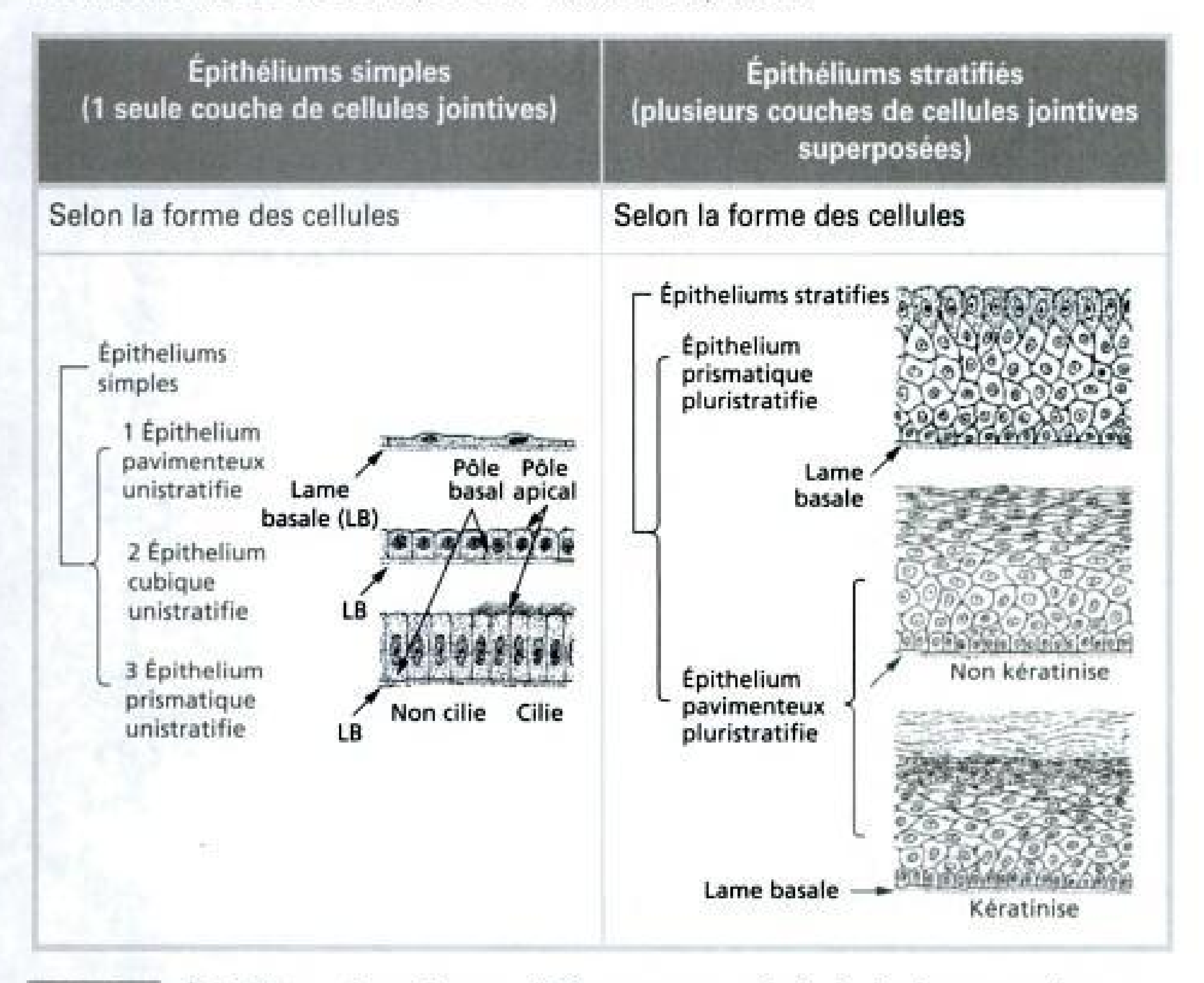
Un tissu est un ensemble de cellules différenciées en vue de la même fonction et groupées dans un certain ordre.

L'histologie classe les tissus en 4 groupes :

- les tissus épithéliaux,
- les tissus conjonctifs,
- les tissus musculaires,
- le tissu nerveux.

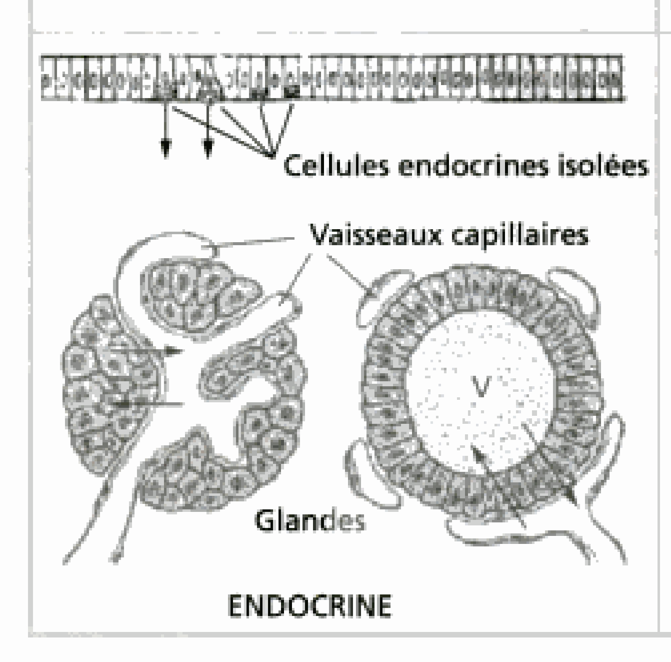
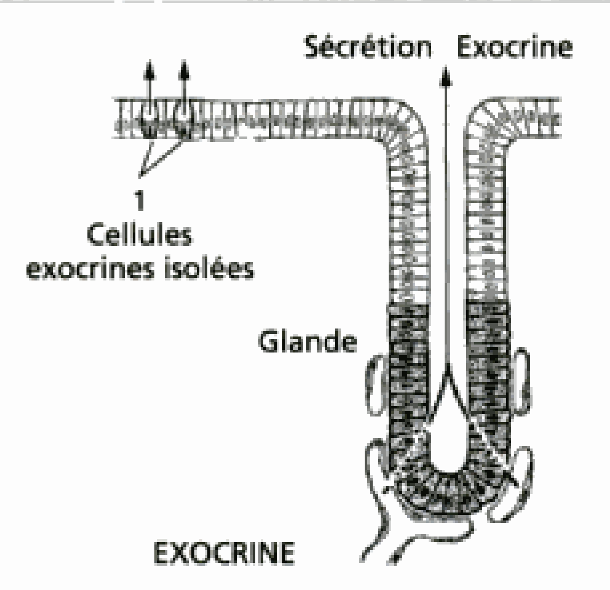
Les tissus épithéliaux

Les tissus épithéliaux sont formés de cellules jointives juxtaposées. Ils s'appuient sur une membrane basale qui repose sur un tissu conjonctif.



Épithéliums simples (1 seule couche de cellules jointives)	Épithéliums stratifiés (plusieurs couches de cellules jointives superposées)
Selon la forme des cellules	Selon la forme des cellules

Tab. 5. **Épithéliums de revêtement/Rôle protecteur vis-à-vis de tissus sous-jacents.**

Selon le mode de sécrétion	
Glandes endocrines : déversent leurs produits de sécrétion dans le sang : hormones. Ex. : hypophyse, surrénale, îlots de Langerhans du pancréas endocrine.	**Glandes exocrines** : déversent leurs produits de sécrétions à l'extérieur du corps ou dans la lumière d'une cavité de l'organisme par l'intermédiaire d'un canal excréteur. Ex. : glande sudoripare, sébacée
	

Tab. 6. **Épithéliums glandulaires/Fonction de sécrétion.**

Glandes tubuleuses	Glandes acineuses	Glandes alvéolaires
	Ex. : glande parotide	Ex. : glandes sébacées
TUBULEUSES SIMPLES Glande de l'estomac RAMIFIÉES Glande contournée (glande sudoripare) COMPOSÉES muqueuse utérine	ACINEUSES	ALVÉOLAIRES

Tab. 7. **Classification des glandes exocrines selon leur morphologie.**

Les glandes amphicrines ou mixtes sont à la fois endocrines et exocrines (par exemple le pancréas).

Les tissus conjonctifs

Les tissus conjonctifs sont des tissus où les cellules ne sont pas jointives, elles baignent dans une substance fondamentale plus ou moins riche en fibres (collagène, élastine, réticuline).

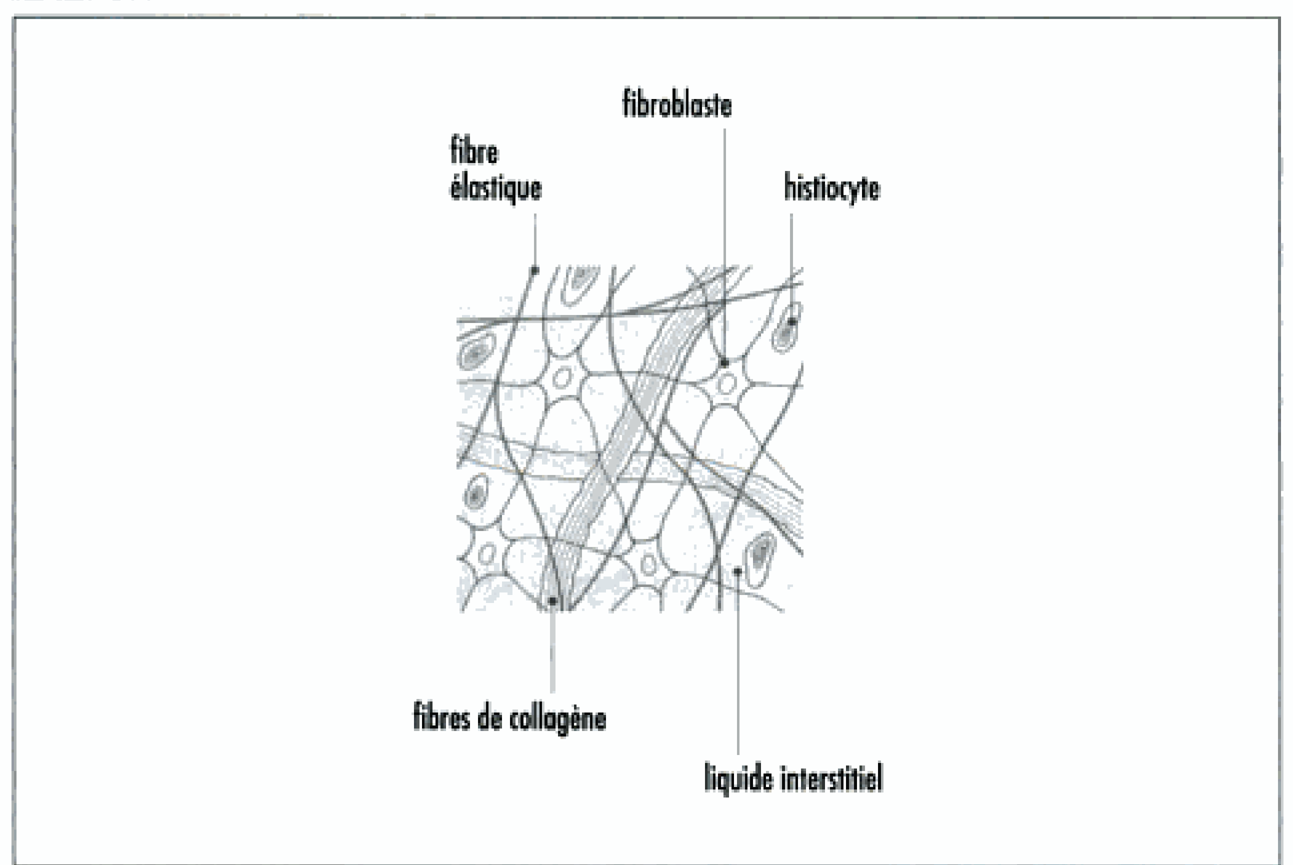
Les cellules du tissu conjonctif sont :
- fibroblaste (cellule jeune) et fibrocyte : cellule fixe à forme étoilée ;
- histiocyte (macrophage, plasmocyte, mastocyte) : cellule mobile immunitaire ;
- adipocyte : cellule de réserve lipidique.

La substance fondamentale est à base de protéoglycane associé à un acide (par exemple chondroïtine sulfate).

Les différents tissus conjonctifs

- Tissu conjonctif lâche : tissu de remplissage ou de soutien, substance fondamentale gélifiée. Il est très vascularisé et innervé. (par exemple le derme).
- Tissu conjonctif fibreux dense : solide, résistant riche en fibres de collagène et pauvre en cellules et substance fondamentale (par exemple les tendons, les ligaments).
- Tissu adipeux : tissu de réserve riche en adipocytes innervé et vascularisé.
- Tissu conjonctif élastique : riche en fibres élastiques (par exemple la paroi des artères).
- Tissu sanguin : substance fondamentale liquide.
- Tissu fibreux ou squelettique : os et cartilage à substance fondamentale solide, vascularisé et en perpétuel renouvellement. Il a un rôle de protection et de soutien.


Fig. 9. **Schéma d'un tissu conjonctif lâche.**



Un tissu conjonctif associé à un tissu épithélial constitue une membrane épithéliale
- Soit une muqueuse : membrane formée de l'extérieur vers l'intérieur (épithélium pavimenteux-lame basale- tissu conjonctif). Elle recouvre une cavité ou un conduit naturel du corps en contact avec le milieu extérieur, par exemple la muqueuse buccale, digestive, respiratoire.
- Soit une séreuse : membrane formée de deux feuillets (un pariétal et un viscéral) formés d'une association d'épithélium et de tissu conjonctif. Elle n'est jamais en contact avec le milieu extérieur, elle enveloppe les organes et favorise leurs mouvements. Par exemple péricarde qui entoure le cœur, plèvre qui entoure les poumons, péritoine qui entoure le tube digestif.

Les tissus musculaires

Les tissus musculaires sont classés en trois types selon la forme des cellules et leur emplacement. Ils sont très vascularisés.
- Tissu musculaire strié : cellules ou fibres musculaires filiformes striées longitudinalement et transversalement commandées par le système nerveux volontaire.
- Tissu musculaire lisse : cellules fusiformes non striées commandées par le système nerveux autonome.
- Tissu musculaire cardiaque qui associe les deux tissus précédents.

Le tissu nerveux

Le tissu nerveux est présent dans tout l'organisme. Il est constitué par :
- les neurones ou cellules nerveuses dépourvues de pouvoir mitotique qui transmettent l'influx nerveux ;
- les cellules gliales qui assurent le soutien, la nutrition et la défense des neurones. L'ensemble des cellules gliales forme la névroglie.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

Retrouvez le nom de la structure qui correspond à la description :

1. **Ensemble de cellules jointives qui repose sur une membrane basale.**
2. **Tissu qui enveloppe le corps ou tapisse les cavités des organes ou des canaux.**
3. **Tissu conjonctif sur lequel repose un épithélium de revêtement.**
4. **Épithélium pavimenteux stratifié.**
5. **Déversent leur produit de sécrétion dans le sang.**
6. **Glande exocrine dont la partie sécrétrice a la forme d'un tube.**
7. **Structure sphérique formée de cellules sécrétrices qui déversent leur sécrétion dans une lumière centrale.**
8. **Paroi des capillaires sanguins.**

9. **Formé de cellules non jointives baignant dans une matrice et contenant des fibres.**

10. **Tissu conjonctif non vascularisé non innervé.**

11. **Ensemble de cellules gliales.**

12. **Membrane formée de 2 feuillets un pariétal et un viscéral.**

13. **Glande endocrine et exocrine.**

14. **Substance fondamentale liquide.**

15. **Tissu formé de cellules contractiles.**

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 4

Appareil locomoteur

Il assure le mouvement et l'équilibre du corps humain. Il intervient dans les fonctions de relation.

Son étude comprend différentes parties :

- l'ostéologie : étude des os qui sont les organes passifs ;
- l'arthrologie : étude des articulations ;
- la myologie : étude des muscles qui sont les organes actifs.

Ostéologie

L'ensemble des os forme le squelette, véritable charpente osseuse qui représente à peu près 12 % de la masse corporelle. Le squelette adulte comprend environ 206 os alors que l'enfant possède plus de 300 os, dont certains fusionnent lors de la croissance.

Tissu osseux

Tissu conjonctif squelettique richement vascularisé et innervé dont la substance fondamentale est solide.

▸ Cellules du tissu osseux

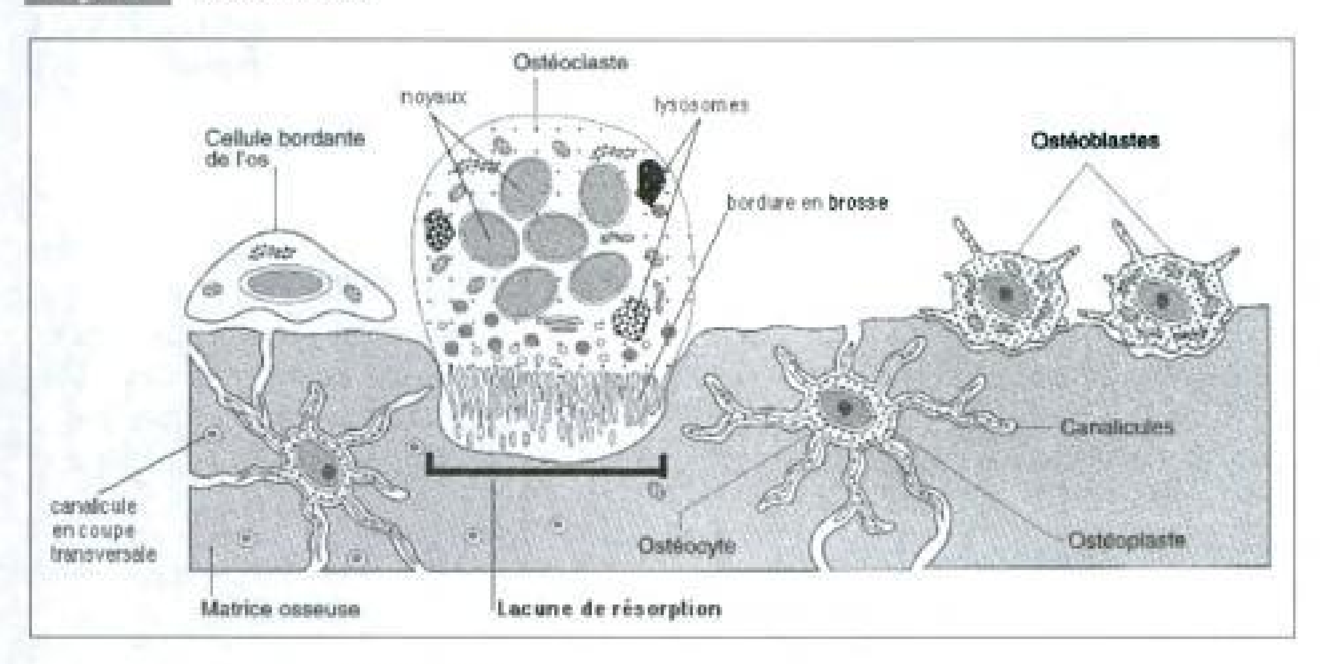
▹ Lignée ostéoblastique

- Ostéoblaste : synthèse et minéralisation de la matrice osseuse collagénique.
- Ostéocyte : ostéoblastes logés dans des ostéoplastes (logette dans la matrice osseuse) qui communiquent entre eux par des fins prolongements. Ils synthétisent le collagène.
- Cellules bordantes : ostéoblastes avec une activité métabolique réduite.

▹ Lignée ostéoclastique

Ostéoclastes qui détruisent le tissu osseux ancien. Ils sont riches en lysosomes contenant des enzymes détruisant la matrice osseuse. Ils possèdent des récepteurs à la calcitonine, hormone qui inhibe la résorption osseuse.

Fig. 10. **Ostéoclaste.**



▸ Matrice osseuse ou osséine

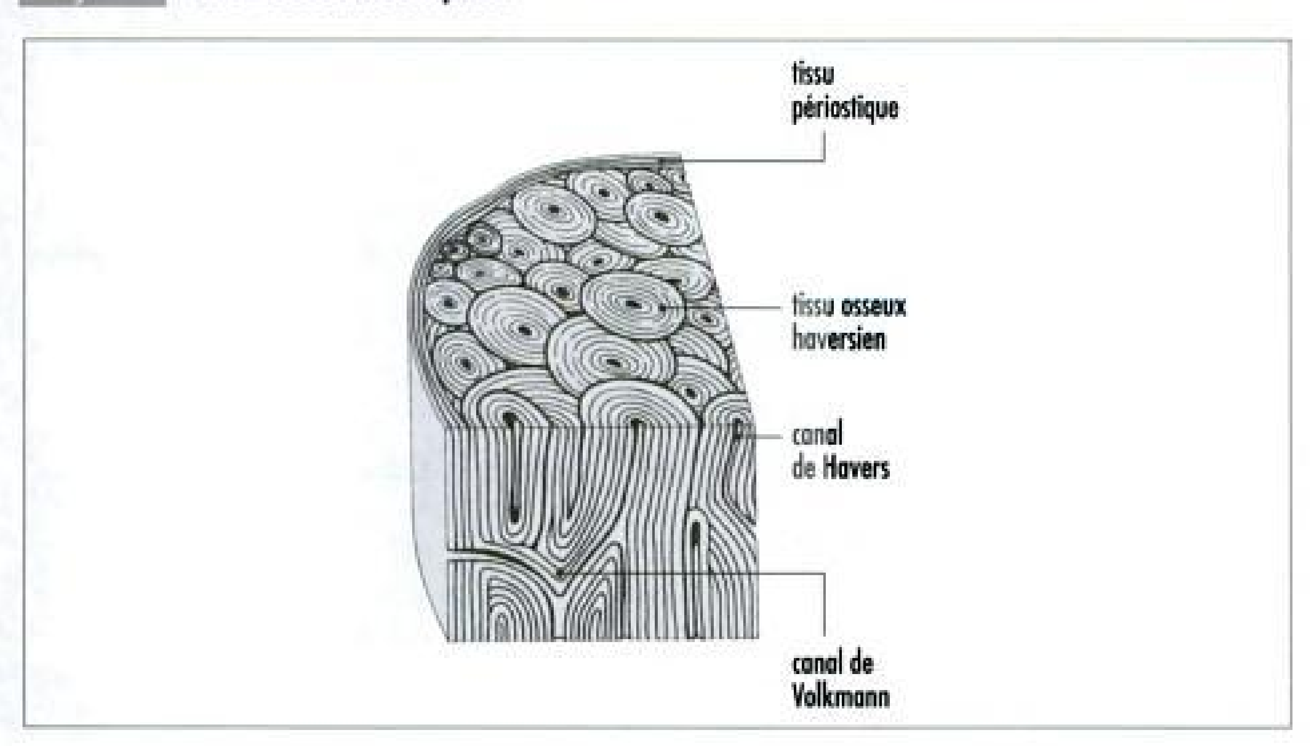
- Collagène de type 1 : glycoprotéine fibreuse rigide.
- Protéines non collagéniques : protéoglycane, ostéocalcine.
- Substance minérale : cristaux d'hydroxyapatite de calcium. Ces cristaux contiennent du carbonate de calcium et du phosphate. Les os contiennent 99 % du calcium du corps humain, soit environ 1 200 g et 90 % du phosphate, soit environ 600 g.

▸ Différents tissus osseux

Ils sont fonction de la disposition des cellules osseuses et de la densité de la matrice osseuse.

- Tissu osseux *compact* : il s'agit d'un tissu épais, homogène et solide, où les cellules osseuses sont disposées en couronne autour de fins canaux creusés dans la matrice osseuse, les canaux de Havers, dans lesquels cheminent les vaisseaux sanguins nourriciers. Les lamelles osseuses de substance fondamentale forment une série de couches concentriques autour des canaux de Havers. L'ensemble constitue le système de Havers.

Fig. 11. **Tissu osseux compact.**



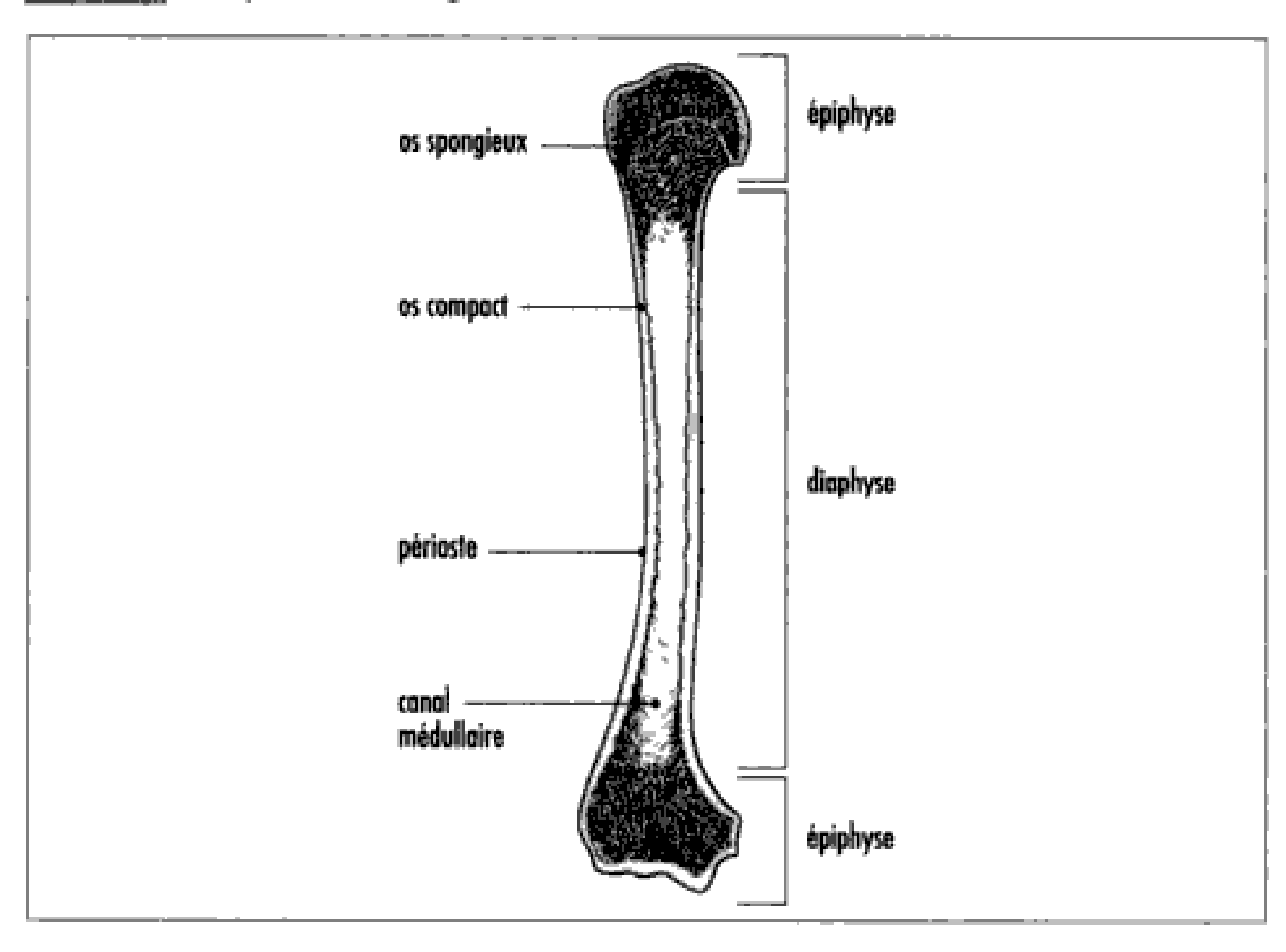
- Tissu osseux *spongieux* : c'est un tissu moins dense où les lamelles osseuses sont disposées en travées entre lesquelles se trouvent des cavités ou aréoles remplies par la moelle osseuse rouge où se forment les cellules sanguines (hématopoïèse).

Structure des différents os

Les os sont regroupés selon leur forme :
- les *os longs*.
  Exemples : le fémur, le tibia, le péroné (fibula), le cubitus (ulna), etc.

La diaphyse tubulaire ou corps de l'os est entourée de deux épiphyses recouvertes de cartilage articulaire. La surface osseuse présente des saillies, des tubérosités, des crêtes sur lesquelles s'attachent les tendons et les ligaments. La diaphyse est creusée par le canal médullaire qui contient une moelle osseuse jaune, riche en cellules adipeuses, et est entourée par le périoste.

Fig. 12. **Coupe d'un os long.**



- les *os plats* : ils sont peu épais et constitués d'une gaine mince de tissu osseux compact entourant du tissu osseux spongieux. Ils ont un rôle protecteur d'organes.
  Exemples : les os du crâne, l'omoplate (scapula), le sternum ;
- les *os courts* ou *cubiques* : ils relient deux os entre eux.
  Exemples : les os du poignet, les phalanges.

Développement et croissance des os

Le développement des os s'appelle l'« ostéogenèse » et a lieu selon deux processus différents :
- ossification *endochondrale* : l'ébauche cartilagineuse est remplacée progressivement par du tissu osseux. Dans un os long, la zone de cartilage qui sépare la diaphyse de l'épiphyse et permet la croissance en longueur s'appelle le « cartilage de conjugaison » ou d'« accroissement ». Il est présent jusqu'à la fin de la croissance, entre 18 et 25 ans.

- ossification *fibreuse* : au niveau des os du crâne et de la face, il n'y a pas d'ébauche cartilagineuse mais des cellules conjonctives embryonnaires qui se transforment en cellules osseuses.

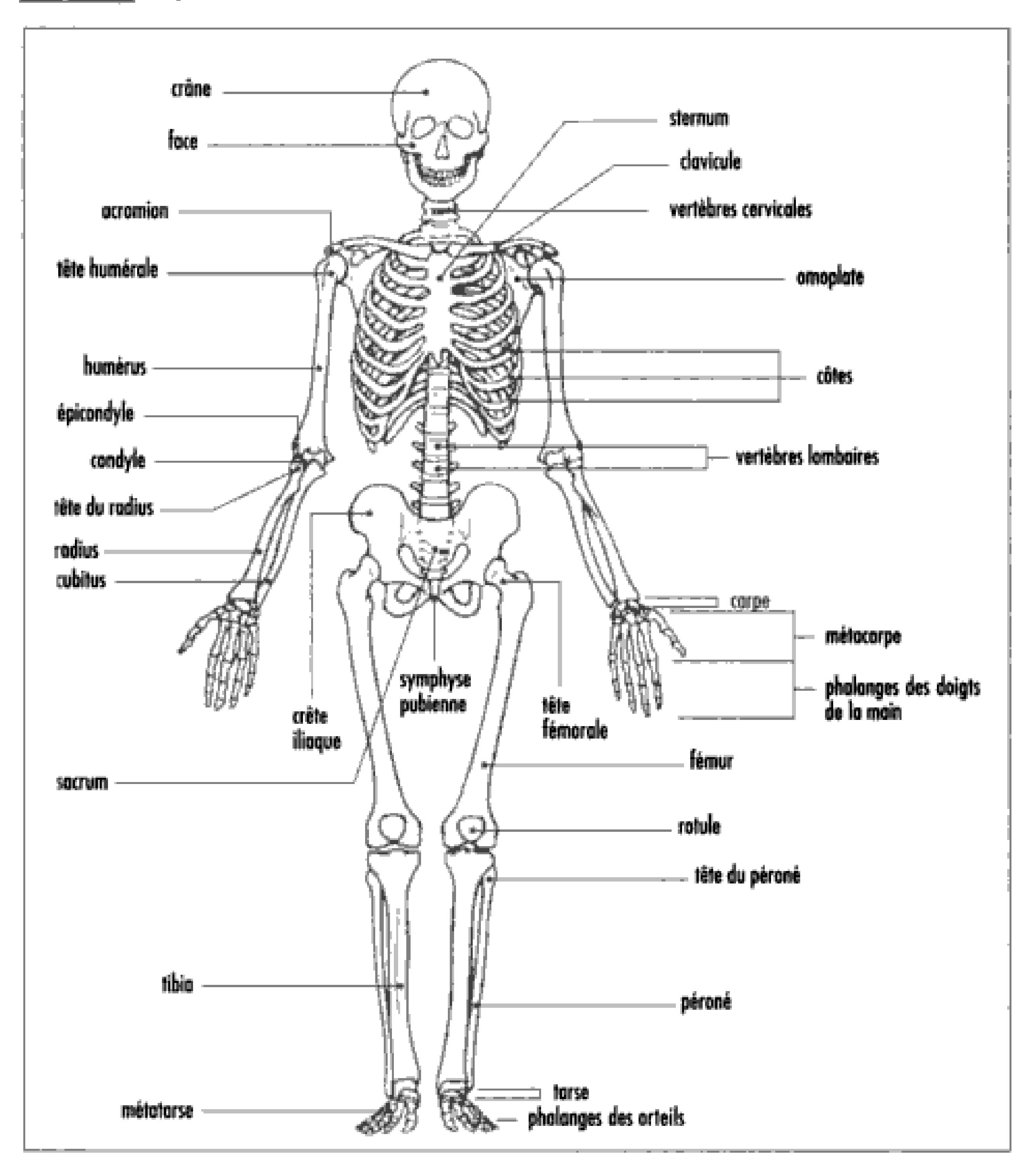
La croissance en épaisseur de l'os s'effectue grâce au périoste.

Fonctions des os

- Soutien : charpente osseuse.
- Mouvement : par les muscles fixés sur les os par les tendons.
- Protection des organes fragiles.
- Formation des cellules sanguines (érythropoïèse, leucopoïèse, thrombopoïèse).
- Stockage des sels minéraux : calcium, phosphore, magnésium sous régulation hormonale (la calcitonine qui freine l'ostéolyse et la parathormone qui active l'ostéolyse). Cette régulation hormonale est complétée par l'action de la vitamine D.

Organisation du squelette

Fig. 13. **Squelette.**



Organisation du squelette				
Squelette axial			Squelette appendiculaire	
Crâne	Rachis	Cage thoracique	Membres supérieurs	Membres inférieurs
• 8 os du crâne proprement dit : – 1 frontal – 2 pariétaux – 2 temporaux – 1 occipital – 1 ethmoïde – 1 sphénoïde • 14 os de la face : – 2 maxillaires supérieurs – 1 maxillaire inférieur – 2 malaires – 2 os propres du nez – 2 os lacrymaux – 2 os palatins – 2 cornets inférieurs – 1 vomer	• 33 vertèbres – 7 cervicales – 12 dorsales – 5 lombaires – 5 sacrées soudées (sacrum) – 4 coccygiennes soudées (coccyx)	• 25 os – 7 paires de vraies côtes – 3 paires de fausses côtes – 2 paires de côtes flottantes – 1 sternum	• 64 os – Ceinture scapulaire – 2 scapula (omoplate) – 2 clavicules – 2 humérus – 2 radius – 2 ulna (cubitus) – Carpe : 8 os – Métacarpes : 5 os – Phalanges : 3 par doigt sauf le pouce (2)	• 62 os – Ceinture pelvienne : 2 os coxaux (iliaques) – 2 fémurs – 2 patella (rotules) – 2 tibias – 2 fibula (péronés) – Tarse : 7 os – Métatarses : 5 os – Phalanges : 3 par doigt sauf le pouce (2)

Tab. 8 **Répartition des os dans le squelette.**

Arthrologie

L'arthrologie est l'étude des articulations.

Une articulation permet l'union entre différentes pièces du squelette.

Classification des articulations :

- articulation mobile ou diarthrose ou synoviale : amplitude articulaire maximale ;
- articulation semi-mobile ou amphiarthrose ou cartilagineuse : amplitude articulaire limitée ;
- articulation fixe ou synarthrose ou fibreuse : aucune amplitude articulaire.

Diarthrose

Les surfaces articulaires sont recouvertes de cartilage articulaire (tissu conjonctif à substance fondamentale solide) lisse, souple, compressible, ce qui lui permet de résister à des pressions importantes.

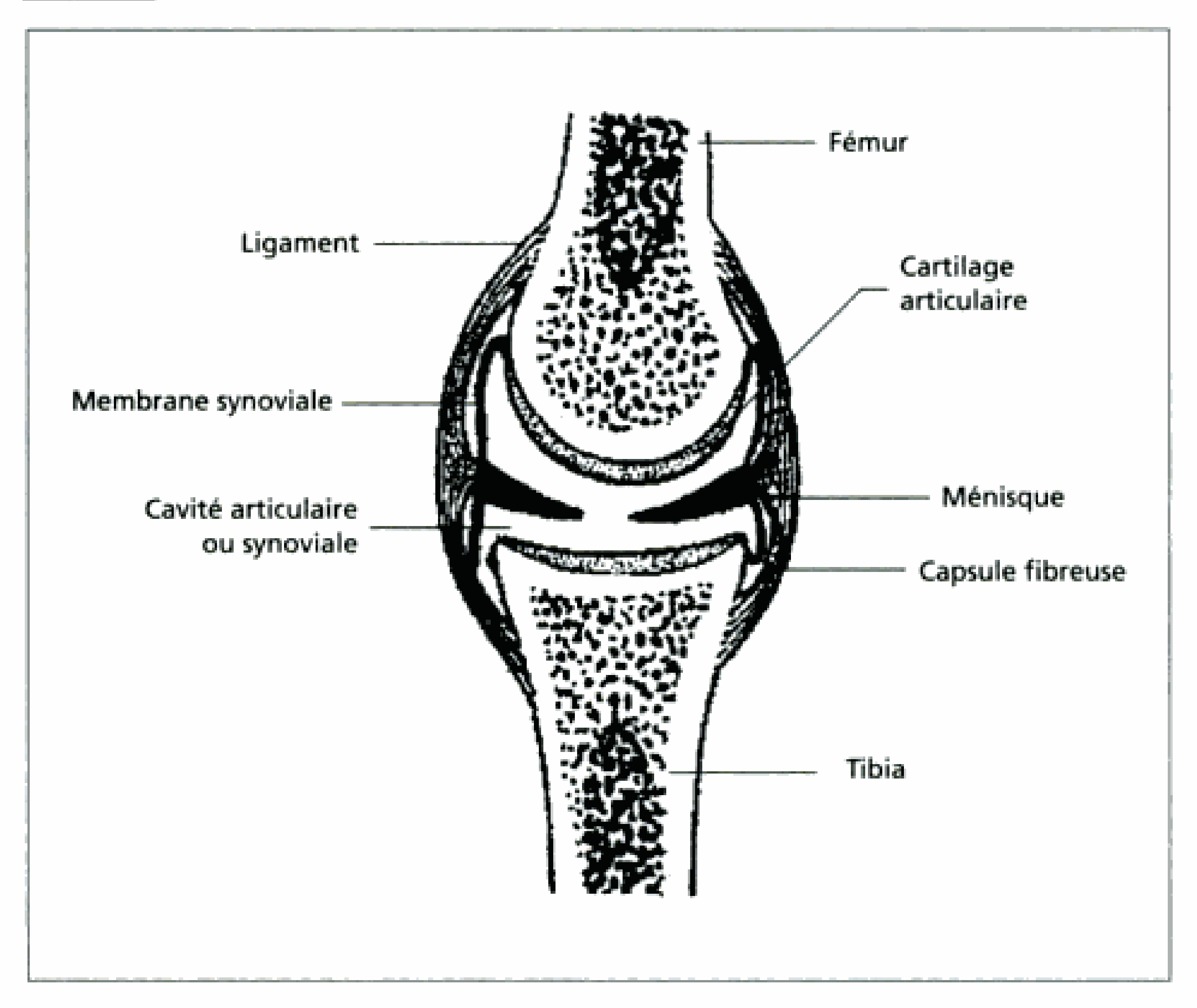
Elles sont maintenues en place par une capsule articulaire fibreuse insérée sur les extrémités osseuses et entourant l'articulation.

Des ligaments renforcent la capsule et maintiennent en place l'articulation.

Exemple : les ligaments croisés du genou.

La capsule est tapissée à sa face profonde par la membrane synoviale, fine, très vascularisée, qui fabrique le liquide synovial ou synovie riche en acide hyaluronique. Ce liquide joue un rôle de lubrifiant et facilite le mouvement des surfaces articulaires l'une par rapport à l'autre.

Fig. 14. **Articulation du genou.**



Amphiarthrose

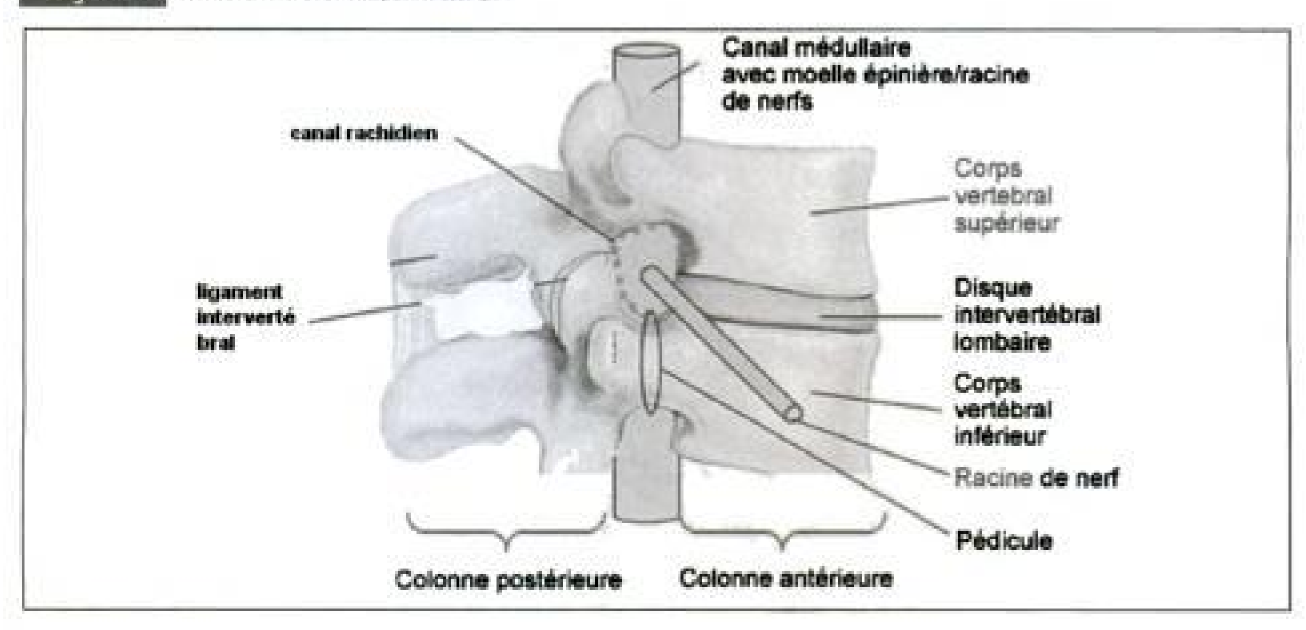
Les deux surfaces articulaires sont recouvertes de cartilage articulaire. Il n'y a pas de capsule fibreuse, ni de cavité articulaire, ni de synovie.

Les surfaces osseuses sont maintenues par des ligaments serrés limitant les mouvements.

Exemples : la symphyse pubienne, l'articulation vertébrale.

Au niveau des vertèbres, il y a un disque intervertébral élastique qui amortit et répartit les pressions.

Fig. 15. **Articulation lombaire.**



Synarthrose

Les os s'engrènent fortement les uns aux autres.

Exemples : les sutures des os du crâne.

Myologie

La myologie est l'étude des muscles qui sont des organes charnus dont le rôle est, par leurs contractions, de bouger activement les segments osseux sur lesquels ils s'insèrent ou les viscères auxquels ils sont affectés.

Les muscles sont les organes actifs du mouvement.

Différents types de muscles

Les muscles sont répartis en trois groupes selon la structure du tissu musculaire.

- Muscles *striés squelettiques* : les cellules ou myocytes sont des fibres musculaires striées longitudinalement et transversalement plurinucléées. Chaque fibre musculaire reçoit un filet nerveux qui commande sa contraction. La jonction filet nerveux-fibre musculaire s'appelle la « plaque motrice ». Ces muscles sont commandés par le système nerveux cérébro-spinal et leurs contractions sont soumises à la volonté. *Exemples* : le biceps, le crural.
- Muscles *lisses* : les cellules musculaires sont fusiformes, non géantes, non striées et possèdent un seul noyau. Ces muscles sont à fonctionnement involontaire commandé par le système nerveux végétatif. Ils sont répartis dans les viscères (voies urinaires, biliaires, respiratoires), dans la paroi des vaisseaux. Ils se contractent par péristaltisme.
- Muscle *cardiaque* : les cellules musculaires sont striées en forme de Y ou de X avec un noyau unique. Elles sont réunies les une aux autres par des stries scalariformes (en forme d'échelle).

Principaux muscles striés

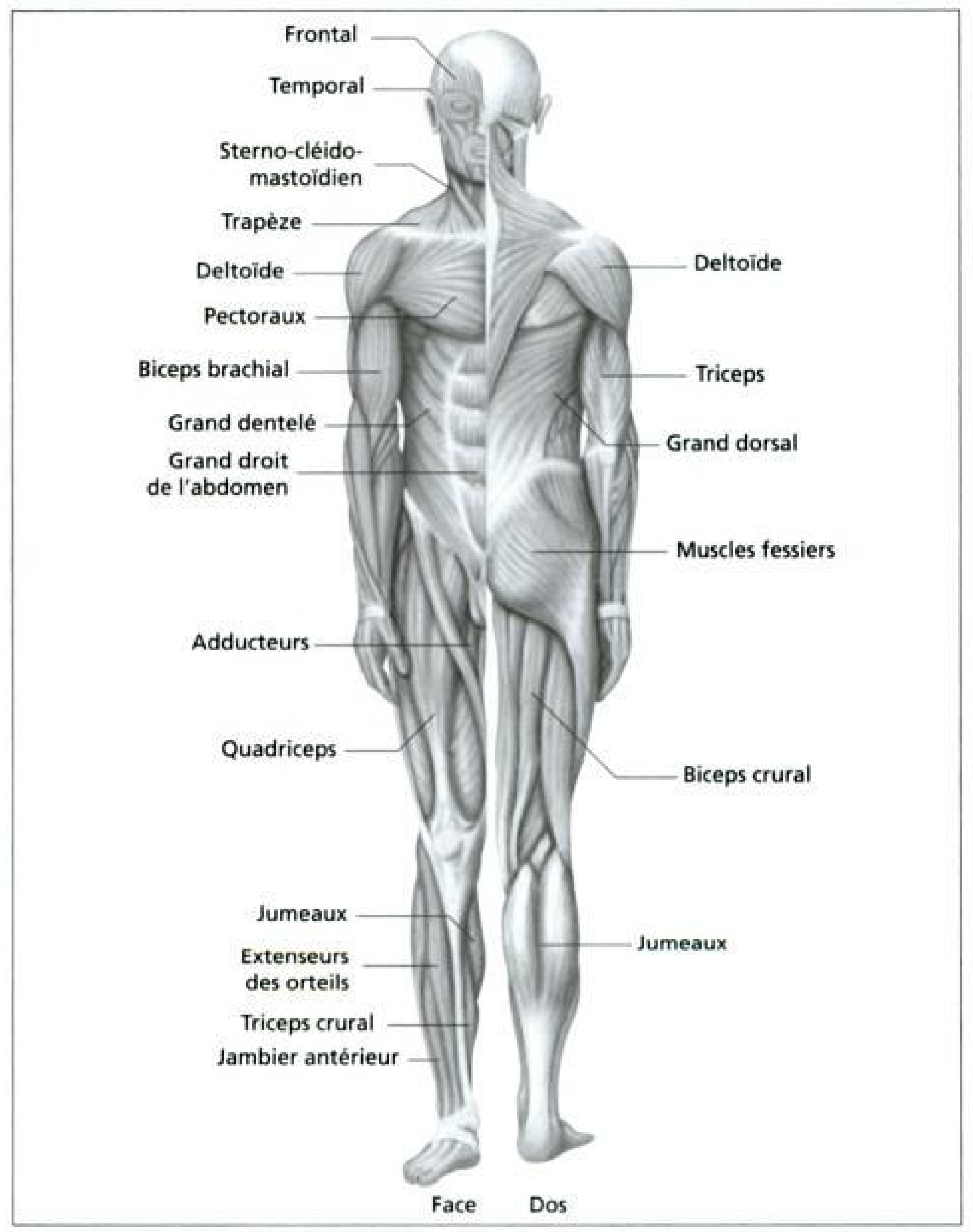
Sur le plan morphologique, on distingue :

- les muscles en fuseau ou longs qui s'attachent sur les os par les tendons. *Exemples* : les biceps, les triceps ;

- les muscles plats qui sont étalés en éventail ou en ruban et qui s'attachent sur les surfaces osseuses par des aponévroses d'insertion.
  Exemples : le pectoral, le trapèze ;
- les muscles annulaires, dont le corps charnu est circulaire, entourent soit :
  - un orifice naturel (paupière, bouche) : on l'appelle muscle orbiculaire ;
  - un viscère creux (anus, urètre) : on l'appelle sphincter.

Les muscles striés sont entourés par une enveloppe conjonctive, ils sont richement vascularisés. Le corps humain comporte 637 muscles striés.

Fig. 16. **Organisation générale des muscles striés.**



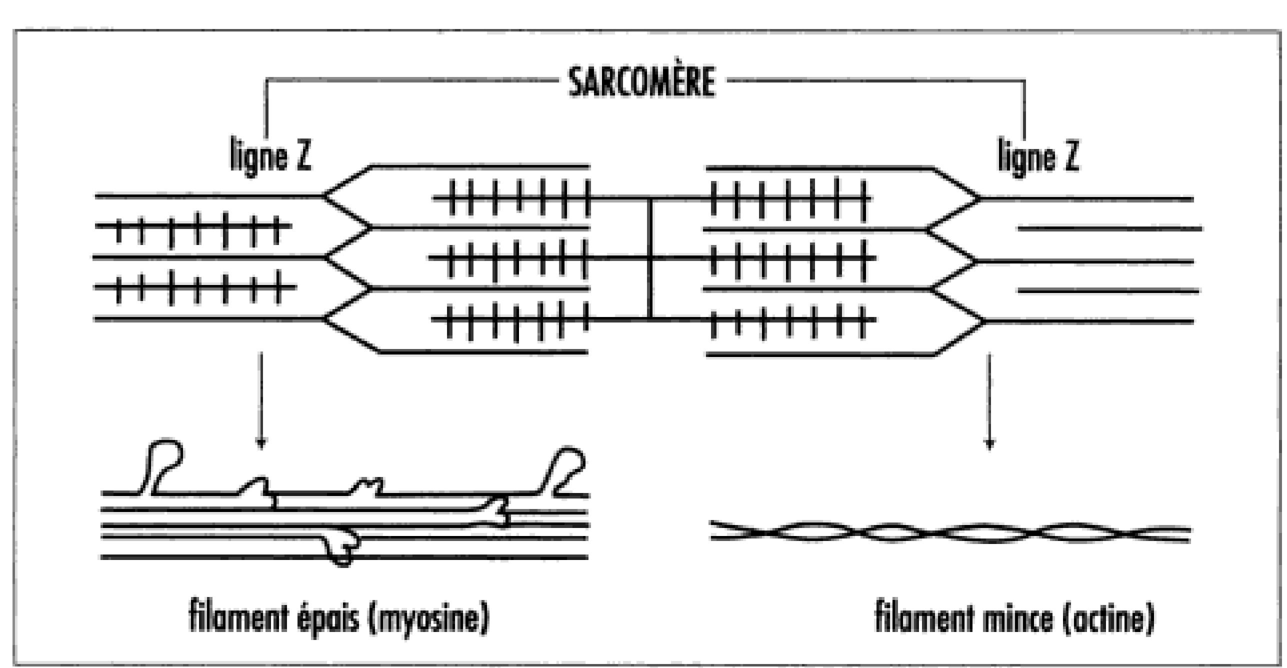
Structure de la fibre musculaire striée

La taille de la fibre musculaire striée peut être de plusieurs centimètres.

Elle comporte :

- une membrane cytoplasmique appelée « sarcolemme » ;
- un cytoplasme appelé « sarcoplasme » qui contient :
  - de nombreux noyaux périphériques ;
  - de nombreuses mitochondries, des grains de glycogène ;
  - de la myoglobine, pigment protéique voisin de l'hémoglobine qui constitue une réserve d'oxygène pour le métabolisme cellulaire ;
  - un réticulum endoplasmique lisse ;
  - des filaments contractiles ou myofibrilles donnant une striation longitudinale. Chaque myofibrille est une alternance de disques sombres et de disques clairs donnant une striation transversale ;
- une zone de jonction avec un neurone appelée « plaque motrice ».

Fig. 17. **Organisation d'une myofibrille.**



Propriétés de la fibre musculaire

Elles sont au nombre de quatre :

- excitabilité : contraction en réponse à une excitation nerveuse, mécanique, électrique ou chimique ;
- contractilité : raccourcissement du muscle qui rapproche les extrémités en faisant bouger les éléments squelettiques sur lesquels elles sont fixées ;
- élasticité : retour à la position initiale après traction ;
- tonicité : état de tension du muscle en dehors de tout mouvement actif.

Contraction musculaire

▸ Mécanisme de la contraction musculaire

Les fibres musculaires sont innervées par des neurones moteurs. La zone de jonction entre le neurone et la fibre musculaire s'appelle la « plaque motrice » ou « synapse neuromusculaire ».

L'influx nerveux déclenche au niveau de la plaque motrice la libération d'un neuromédiateur, l'acétylcholine, qui se fixe sur des récepteurs nicotiniques, ce qui provoque une dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire. Il apparaît un potentiel

d'action qui se propage le long du sarcolemme. Ce potentiel d'action provoque la libération d'ions calcium dans le sarcoplasme à l'origine du glissement des fibres d'actine et de myosine. Ce mouvement des fibres d'actine le long des fibres de myosine permet le raccourcissement des fibres musculaires, donc la contraction musculaire.

La contraction musculaire nécessite de l'énergie (ATP), glucose.

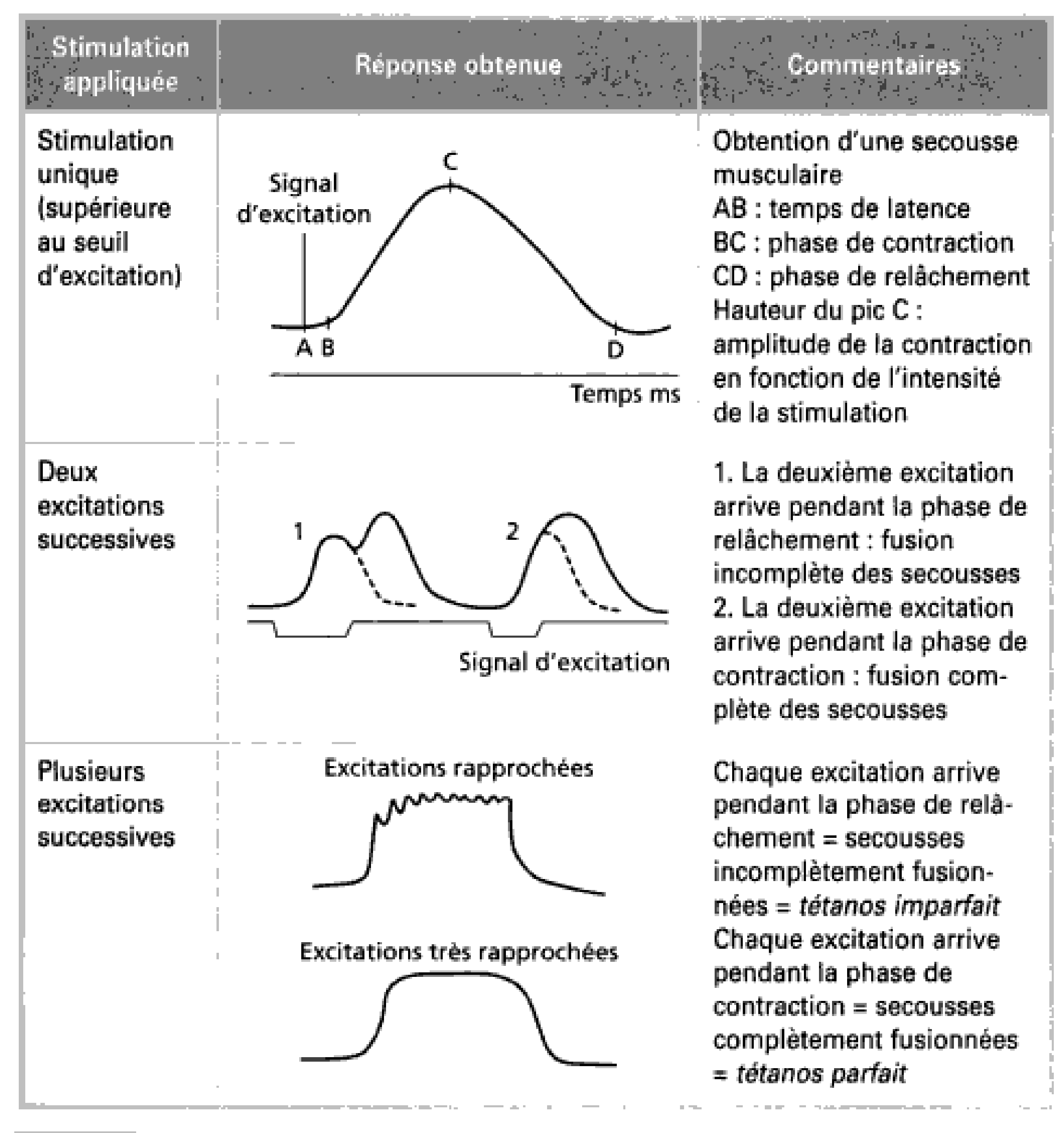
Lors de la contraction, il y a une production de chaleur.

▸Aspect mécanique de la contraction musculaire

Il existe deux types de contraction musculaire :

- la contraction *isotonique* : la contraction du muscle rapproche les insertions provoquant un déplacement des leviers osseux, donc un mouvement.
  Exemple : la contraction des muscles de la jambe lors de la marche ;
- la contraction *isométrique* : les insertions restent fixes, il n'y a aucun mouvement. Le travail fourni par le muscle est statique.
  Exemple : le port d'une charge à bout de bras.

L'étude de la contraction musculaire se fait grâce à un myographe. L'enregistrement obtenu s'appelle un « myogramme ».



Stimulation appliquée	Réponse obtenue	Commentaires
Stimulation unique (supérieure au seuil d'excitation)	Signal d'excitation; C; A B; D; Temps ms	Obtention d'une secousse musculaire AB : temps de latence BC : phase de contraction CD : phase de relâchement Hauteur du pic C : amplitude de la contraction en fonction de l'intensité de la stimulation
Deux excitations successives	1; 2; Signal d'excitation	1. La deuxième excitation arrive pendant la phase de relâchement : fusion incomplète des secousses 2. La deuxième excitation arrive pendant la phase de contraction : fusion complète des secousses
Plusieurs excitations successives	Excitations rapprochées Excitations très rapprochées	Chaque excitation arrive pendant la phase de relâchement = secousses incomplètement fusionnées = *tétanos imparfait* Chaque excitation arrive pendant la phase de contraction = secousses complètement fusionnées = *tétanos parfait*

Tab. 9. **Les différents myogrammes.**

Mouvement

Le mouvement nécessite trois systèmes :

- le système passif : os et articulations ;
- le système actif : muscles ;
- le système de commande : le système nerveux central et périphérique.

Les articulations permettent différents mouvements grâce aux muscles squelettiques. Les os se déplacent comme des leviers :

- le glissement simple : lorsque les surfaces articulaires sont planes.
  Exemples : les os du carpe, les vertèbres ;
- la flexion : rapprochement de deux segments osseux en réduisant leur angle de réunion ;
- l'extension : éloignement de deux segments osseux en augmentant leur angle de réunion ;
- l'adduction : rapprochement d'un segment de membre de l'axe du corps ;
- l'abduction : éloignement d'un segment de membre de l'axe du corps ;
- la rotation : pivotement d'une pièce osseuse sur une autre ;
- la circumduction : mouvement de rotation autour d'un point fixe (seulement pour l'épaule et la hanche).

Chaque mouvement met en jeu des muscles.

On appelle « muscles agonistes » ou « synergiques » les muscles qui participent à la réalisation d'un même mouvement.

Exemple : la flexion de l'avant-bras sur le bras met en jeu la contraction du biceps brachial et du long supinateur.

On appelle « muscles antagonistes » les muscles dont l'action s'effectue en sens opposé et permet la réalisation de mouvements de sens opposé.

Exemple : le biceps brachial est fléchisseur de l'avant-bras sur le bras, le triceps brachial est extenseur de l'avant-bras.

CHAPITRE 5

Système nerveux

Le système nerveux intervient dans le contrôle conscient et inconscient de la motricité, de l'activité sensorielle ainsi que sur les fonctions émotionnelles.

On distingue :

- le système nerveux central constitué du cerveau et de la moelle épinière ;
- le système nerveux périphérique constitué de fibres afférentes, partant des tissus périphériques vers la moelle épinière, et de fibres efférentes.

Tissu nerveux

Le tissu nerveux comporte des cellules excitables : les neurones et les cellules gliales.

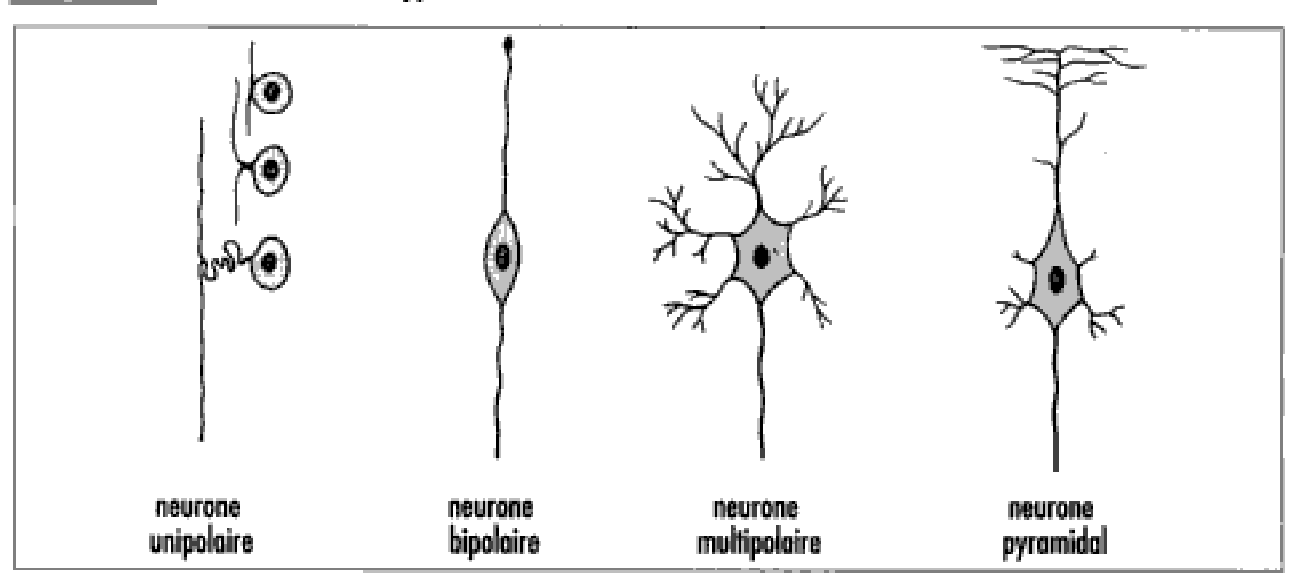
Neurone

Le neurone est l'unité structurelle et fonctionnelle du système nerveux. Il est formé de trois parties :

- le corps cellulaire ou soma avec le noyau et les structures assurant le fonctionnement de base de la cellule ;
- les dendrites, courtes extensions, très ramifiées, qui connectent les neurones les uns aux autres. Elles conduisent les influx vers les corps cellulaires ;
- l'axone, qui conduit les influx nerveux sous forme de potentiel d'action depuis le corps cellulaire. Il peut être long ou court. Certains axones sont entourés de myéline produite par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central. Ces cellules enroulent leur membrane autour de l'axone. On distingue des neurones amyéliniques (nerfs gris) et des neurones myéliniques formés par plusieurs épaisseurs : la gaine de myéline ; la myéline leur confère un aspect blanc nacré. À intervalles réguliers existent des séparations dans la gaine de myéline, les nœuds de Ranvier.

L'axone et ses collatérales se terminent par des boutons synaptiques.

Fig. 18. **Les Différents types de neurone.**



Névroglie : cellules gliales

Il existe autour du neurone un tissu de soutien : la névroglie. Les cellules de support du système nerveux sont les suivantes :

- les astrocytes, qui interviennent dans la formation de la barrière hémato-encéphalique ;
- les cellules épendymaires, qui tapissent les ventricules ;
- les oligodendrocytes, qui isolent électriquement les axones en fabriquant la gaine de myéline ;
- les cellules de la microglie, qui sont des cellules phagocytaires.

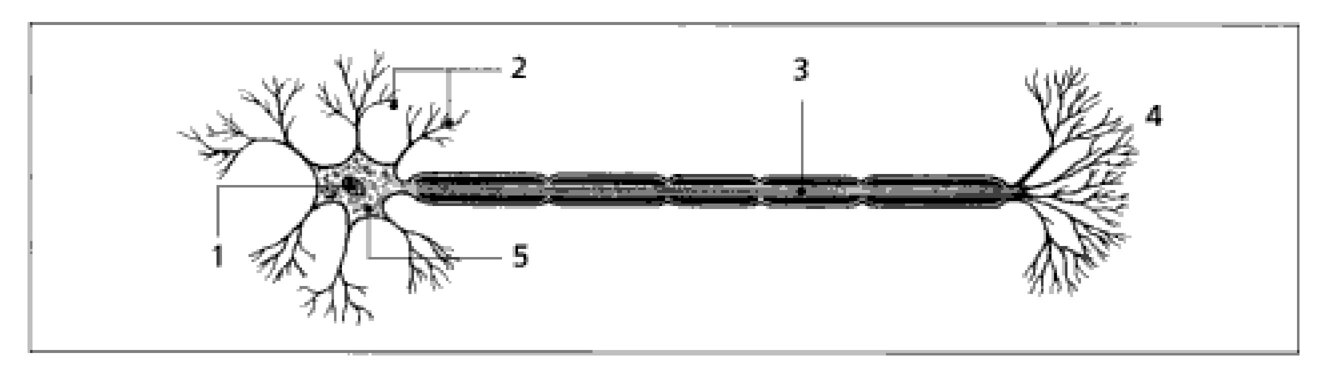
Nerfs

Ils sont constitués par de nombreux axones, chaque fibre nerveuse est entourée par du tissu conjonctif, l'endonèvre. Elles sont groupées en faisceaux et enveloppées de tissu conjonctif, le périnèvre. L'ensemble des faisceaux inclus dans l'épinèvre forme le nerf. Les nerfs peuvent être moteurs (efférents), sensitifs (afférents) ou mixtes (à la fois sensitifs et moteurs).

APPLICATIONS PRATIQUES

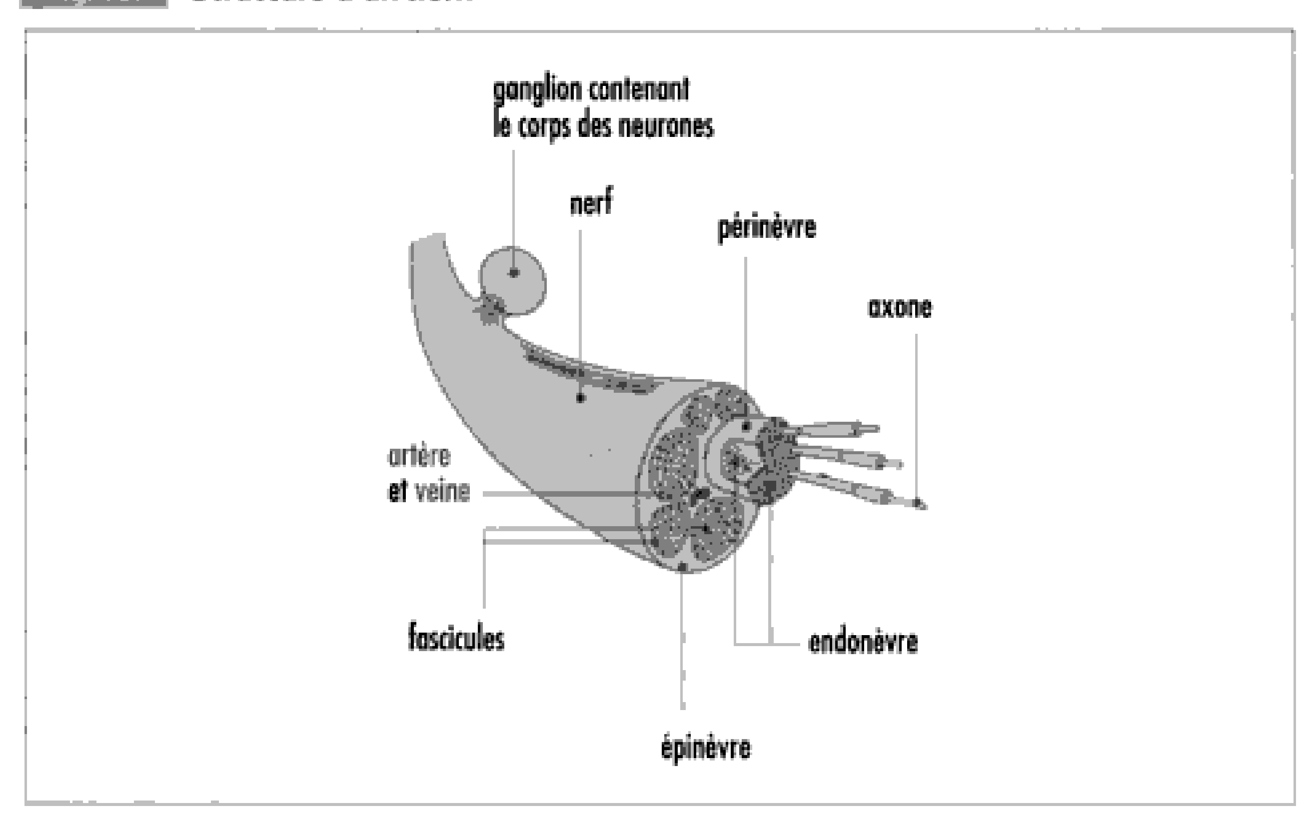
Questions

1. Légendez le schéma suivant :



Voir réponses en fin de partie.

Fig. 19. Structure d'un nerf.



Récepteurs

Les récepteurs sensitifs sont des structures spécialisées qui informent des modifications du milieu extérieur ou intérieur en réagissant à des stimulations externes ou internes. Les différents récepteurs sont classés selon leur structure ou leur rôle.

On distingue :

- des chémorécepteurs capables d'intégrer des modifications chimiques ;
- des récepteurs proprioceptifs sensibles à l'étirement des muscles et des tendons ;
- des barorécepteurs sensibles à la pression dans les vaisseaux sanguins ;
- des thermorécepteurs ;
- des nocicepteurs, récepteurs de la douleur ;
- des photorécepteurs, récepteurs de l'œil, sensibles à l'énergie solaire.

Influx nerveux. Propriétés du neurone

Influx nerveux

L'influx nerveux est transmis par les fibres nerveuses sous la forme d'une énergie électrochimique. Il se manifeste par la succession de potentiels d'action. La composition chimique des milieux extra- et intracellulaires est essentielle. Le potentiel électrique transmembranaire est dû à la répartition inégale des ions K^+, Na^+ et Cl^- de part et d'autre de la membrane plasmique.

▸ Potentiel de repos

Au repos, la face externe de la membrane est positive alors que la face interne est négative ; la différence de potentiel est égale à – 70 mV. Cet équilibre résulte de la diffusion passive par des canaux spécifiques des ions cellulaires suivant leur gradient de concentration et d'un transport actif, la pompe Na^+/K^+ATPase.

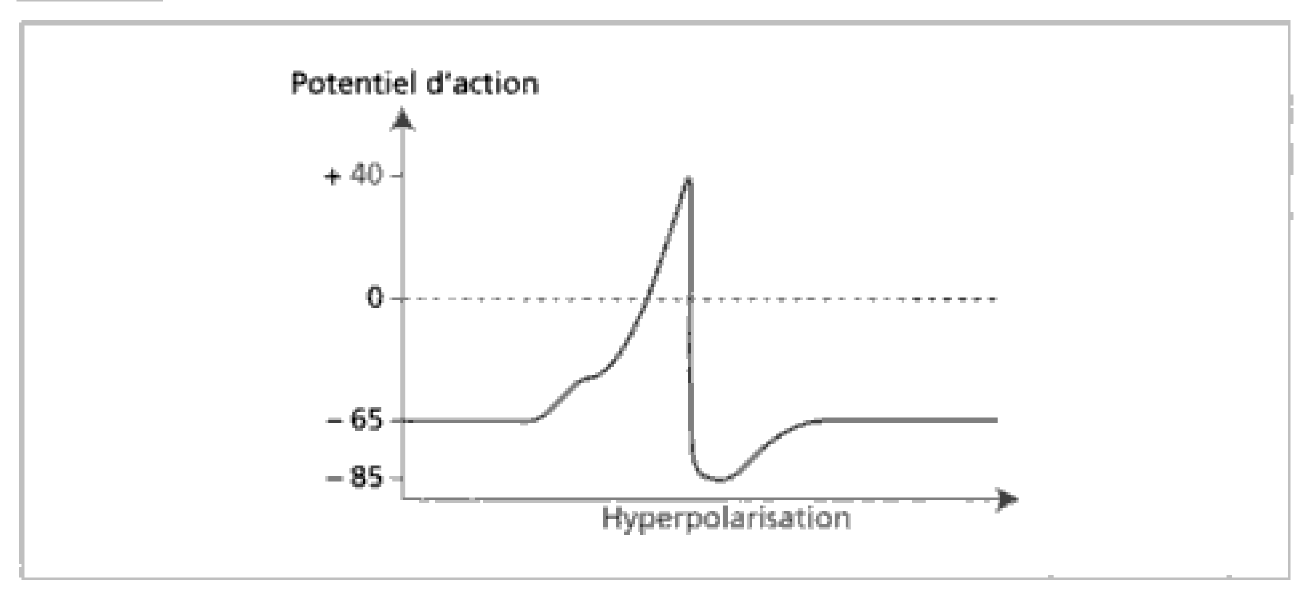
▸ Potentiel d'action

Lorsqu'une stimulation atteint l'axone, le mouvement des ions à travers les canaux ioniques entraîne un changement de différence de potentiel. Les ions Na^+ et les ions

Cl^- entrent dans l'axone, les ions K^+ en sortent, créant une différence de potentiel de + 40 mV, soit une variation de 110 mV. La membrane est dépolarisée, l'intérieur est électriquement positif par rapport à l'extérieur.

Après le passage de l'influx, la membrane est repolarisée et revient à son potentiel de repos. Pendant la repolarisation (inactivation des canaux Na^+, sortie des ions K^+), on observe une hyperpolarisation (augmentation du potentiel négatif), ce qui réduit l'excitabilité et empêche la transmission d'autres influx.

 **Potentiel d'action.**



Propriétés du neurone

Le neurone possède trois propriétés :
- l'excitabilité, capacité d'une cellule vivante à répondre à un stimulus ;
- la conductibilité, propriété de propager l'excitation ;
- la possibilité de communiquer grâce aux synapses.

▸ Excitabilité

Pour un neurone donné, le potentiel d'action est toujours de la même durée et de la même amplitude, quels que soient le type et l'intensité de la stimulation.
- *Notion de seuil* : si l'axone reçoit un stimulus insuffisant, il n'apparaît pas de potentiel d'action. On appelle « seuil » la limite au-delà de laquelle une stimulation entraîne une réponse, ce qui se traduit par un potentiel d'action.
- *Loi du tout ou rien* : un stimulus produit un potentiel d'action où ne produit rien.
- *Période réfractaire* : l'axone est momentanément inexcitable après une stimulation tant qu'il n'a pas retrouvé sa polarité de repos.

▸ Conductibilité

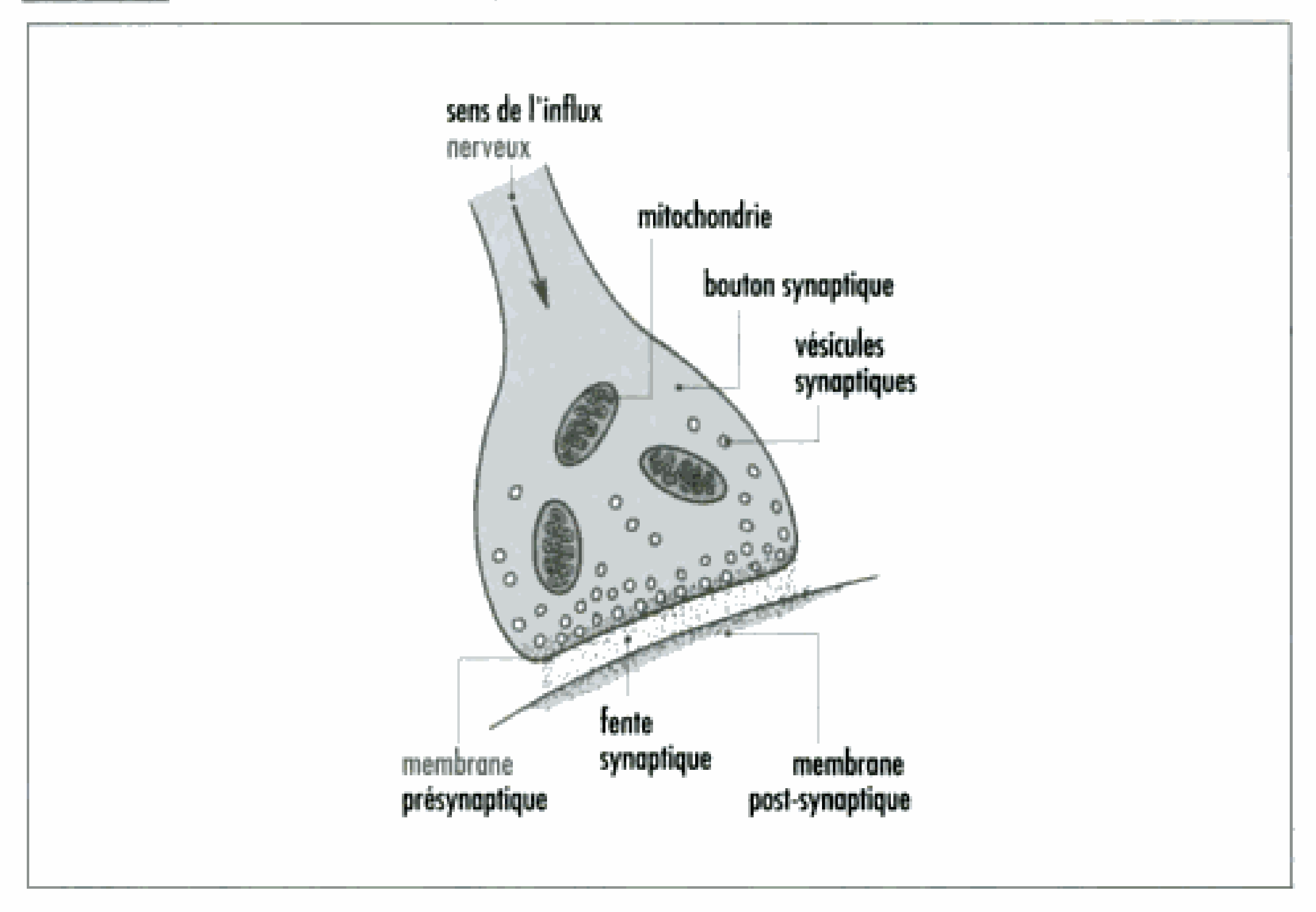
L'influx se propage dans le sens dentrite → corps cellulaire → axone. La vitesse de transmission dépend de la présence de myéline et du diamètre de l'axone. On distingue des fibres A fortement myélinisées, des fibres B et des fibres C qui n'ont pas de myéline. Dans les fibres myélinisées, l'influx nerveux saute de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier, ce qui augmente considérablement la vitesse du message nerveux : c'est la conduction saltatoire.

▸ Synapse

Une synapse est une jonction entre deux neurones ou un neurone et une cellule effectrice, comme une cellule glandulaire ou une fibre musculaire. On distingue deux types de synapse : des synapses électriques et des synapses chimiques.

Une synapse chimique comporte un neurone présynaptique avec un bouton terminal contenant des vésicules remplies de neurotransmetteurs, un espace synaptique : la fente, et un neurone postsynaptique où sont situés des récepteurs de différents types.

Fig. 21. **Structure d'une synapse.**



▹ ***Succession des événements dans une synapse***

Les événements qui se succèdent dans une synapse peuvent être résumés ainsi :

- le potentiel d'action atteint le bouton terminal de l'axone ;
- la membrane permet l'entrée des ions calcium dans le bouton synaptique ;
- l'influx de calcium entraîne une fusion des vésicules avec la membrane présynaptique et la libération des neurotransmetteurs dans la fente par un processus d'exocytose ;
- les neurotransmetteurs vont se fixer sur les récepteurs ;
- les neurotransmetteurs modifient la différence de potentiel de la membrane soit directement en entraînant des mouvements des ions Na^+, K^+, Cl^-, soit par une série de réactions mettant en jeu un second messager qui entraîne une réponse de la membrane. Le potentiel peut être excitateur ou inhibiteur ;
- le neurotransmetteur peut être détruit par des enzymes spécifiques ou recapturé par des protéines de transport.

▹ ***Principaux neurotransmetteurs du système nerveux***

- L'acétylcholine localisée dans les plaques motrices, les synapses ganglionnaires, etc.
- Les monoamines : les catécholamines (noradrénaline et dopamine), la sérotonine.
- Les acides aminés : l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA (inhibiteur), la glycine (inhibiteur), le glutamate (excitateur).
- des neuropeptides : enképhalines, endorphines, substance P.

Système nerveux central

Anatomie

Le système nerveux central est formé de l'encéphale et de la moelle épinière.



Fig. 22. **Névraxe.**

▸ Encéphale

L'encéphale, protégé par le crâne, est constitué de trois parties : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

▹ *Cerveau*

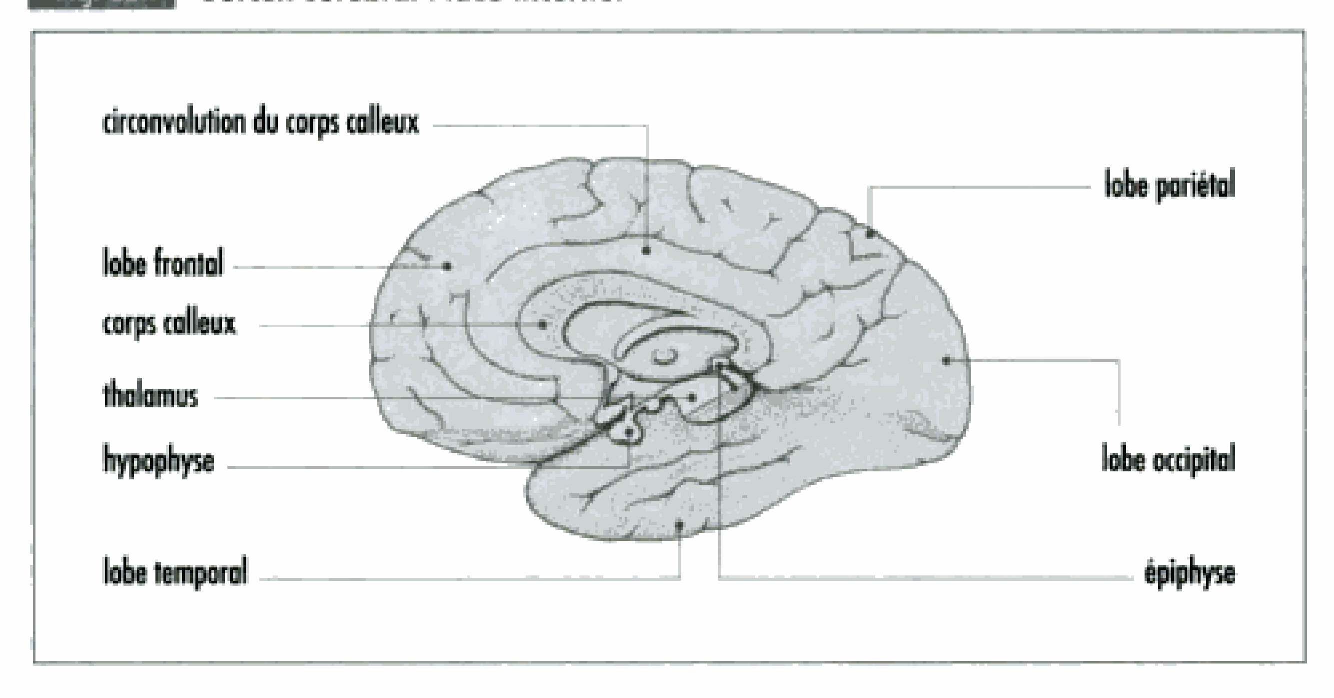
Le cerveau est la partie la plus développée. Il comprend les deux hémisphères cérébraux et le diencéphale. La surface des deux hémisphères est formée par une fine couche de substance grise appelée « cortex cérébral ». Le cortex recouvre la substance blanche qui forme la plus grande partie des hémisphères cérébraux.

Chaque hémisphère est divisé en zones corticales : frontale, pariétale, temporale, occipitale. Ces zones possèdent des fonctions différentes. Le corps calleux, bande de substance blanche, connecte les deux hémisphères entre eux et leur permet de communiquer. Le diencéphale comprend l'hypothalamus et le thalamus :

- l'hypothalamus intervient dans les fonctions homéostasiques, dans la fonction endocrinienne *via* l'hypophyse et dans des fonctions de contrôle ;

- le thalamus est la partie la plus importante du diencéphale, il est en relation avec pratiquement toutes les parties du cerveau : presque toutes les fibres allant aux hémisphères cérébraux passent et font synapse dans le thalamus.

Fig. 23. Cortex cérébral : face interne.



▹ ***Cervelet***

Le cervelet se situe sous le lobe occipital du cerveau. Son cortex est formé d'une substance grise recouvrant une épaisse couche de substance blanche. Le cervelet est en communication avec le cortex cérébral, les noyaux du tronc, les récepteurs sensitifs de la peau et les récepteurs proprioceptifs. Ces liens permettent d'intégrer les influx sensoriels et de contrôler la réponse motrice volontaire nécessaire au maintien de la posture et à la coordination des mouvements précis.

▹ ***Tronc cérébral***

Le tronc cérébral est composé du mésencéphale, de la protubérance annulaire et du bulbe. Le bulbe se prolonge par la moelle épinière au niveau du trou occipital. Le bulbe reçoit des influx des récepteurs sensitifs de la peau et des muscles squelettiques. C'est le lieu de décussation de la majeure partie des fibres du faisceau pyramidal. Le bulbe est connecté au cervelet et renferme les noyaux de plusieurs nerfs crâniens.

▸ Moelle épinière

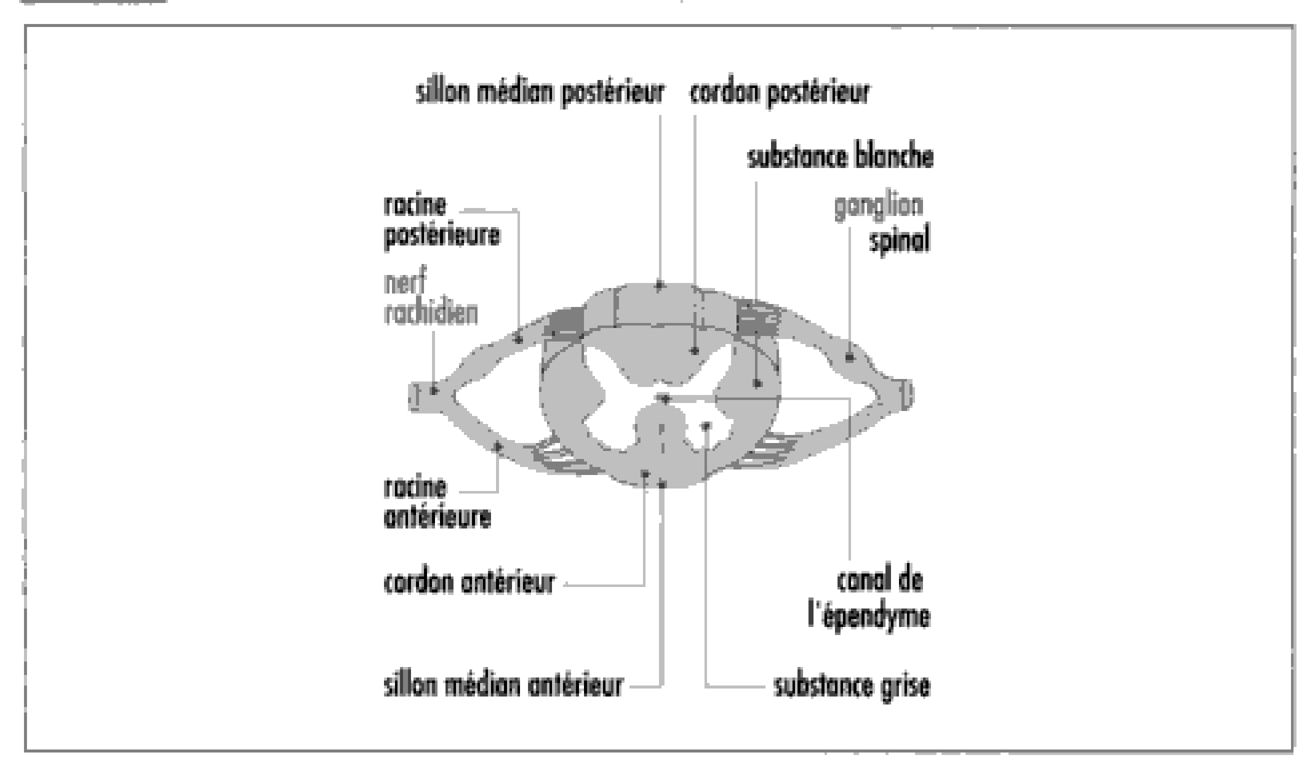
Elle prolonge le bulbe et se situe à l'intérieur du canal vertébral où elle descend jusqu'au niveau de la deuxième vertèbre lombaire. Elle comprend une substance grise, traversée par un canal (l'épendyme) et une substance blanche qui l'entoure.

La substance grise peut être divisée en :

- deux cornes antérieures larges, ventrales, ou cornes motrices. Elles contiennent le corps cellulaire du deuxième neurone moteur ;
- deux cornes postérieures plus fines, dorsales, ou cornes sensitives. Les corps cellulaires des neurones sensitifs qui y pénètrent sont situés dans le ganglion spinal.

La substance blanche de la moelle épinière est formée par les faisceaux ascendants sensitifs, par les faisceaux descendants moteurs et par des fibres qui associent les deux côtés de la moelle.

Fig. 24. **Coupe transversale de la moelle épinière.**



▸ Structures de protection

Le cerveau et la moelle épinière sont protégés par les os du crâne, les vertèbres, les méninges (couches de protection) et le liquide céphalorachidien.

▹ *Méninges*

Les méninges sont au nombre de trois. Elles sont constituées de trois couches de tissu conjonctif :

- la dure-mère, membrane fibreuse épaisse, au contact de l'os ;
- l'arachnoïde, membrane fibreuse, fragile, située entre la dure-mère et la pie-mère ;
- la pie-mère, extrêmement fine, très richement vascularisée.

▹ *Espaces*

Trois espaces assurent une protection du cerveau et de la moelle contre les traumatismes :

- l'espace épidural, situé au-dessus de la dure-mère ;
- l'espace sous-dural, situé entre la dure-mère et l'arachnoïde ;
- l'espace sous-arachnoïdien rempli de liquide céphalorachidien.

▹ *Liquide céphalorachidien*

Il s'agit d'un liquide incolore qui provient du plasma. Il est formé en permanence dans des amas capillaires appelés « plexus choroïdes ». Environ 500 mL sont en permanence formés par jour dans des amas capillaires appelés « plexus choroïdes » mais 125 à 150 mL seulement circulent dans le système. Ses rôles sont :

- un effet d'amortisseur entre l'encéphale et la boîte crânienne ;
- une participation aux processus métaboliques cérébraux en assurant une fonction d'échange de substances ;
- un maintien de la pression correcte à l'intérieur de la boîte crânienne ;
- une barrière de protection autour du cerveau et de la moelle épinière.

Physiologie

Le cortex cérébral est responsable de l'intelligence, de la mémoire, de l'apprentissage, etc. Les influx sensoriels lui sont communiqués puis intégrés, ce qui entraîne la prise d'une décision et une action musculaire volontaire. On distingue :

- des aires motrices, la principale étant située dans le lobe frontal ;
- des aires sensitives, la principale étant l'aire somesthésique située dans le lobe pariétal. Elle reçoit les principaux influx provenant des récepteurs de la peau (température, pression, douleur).

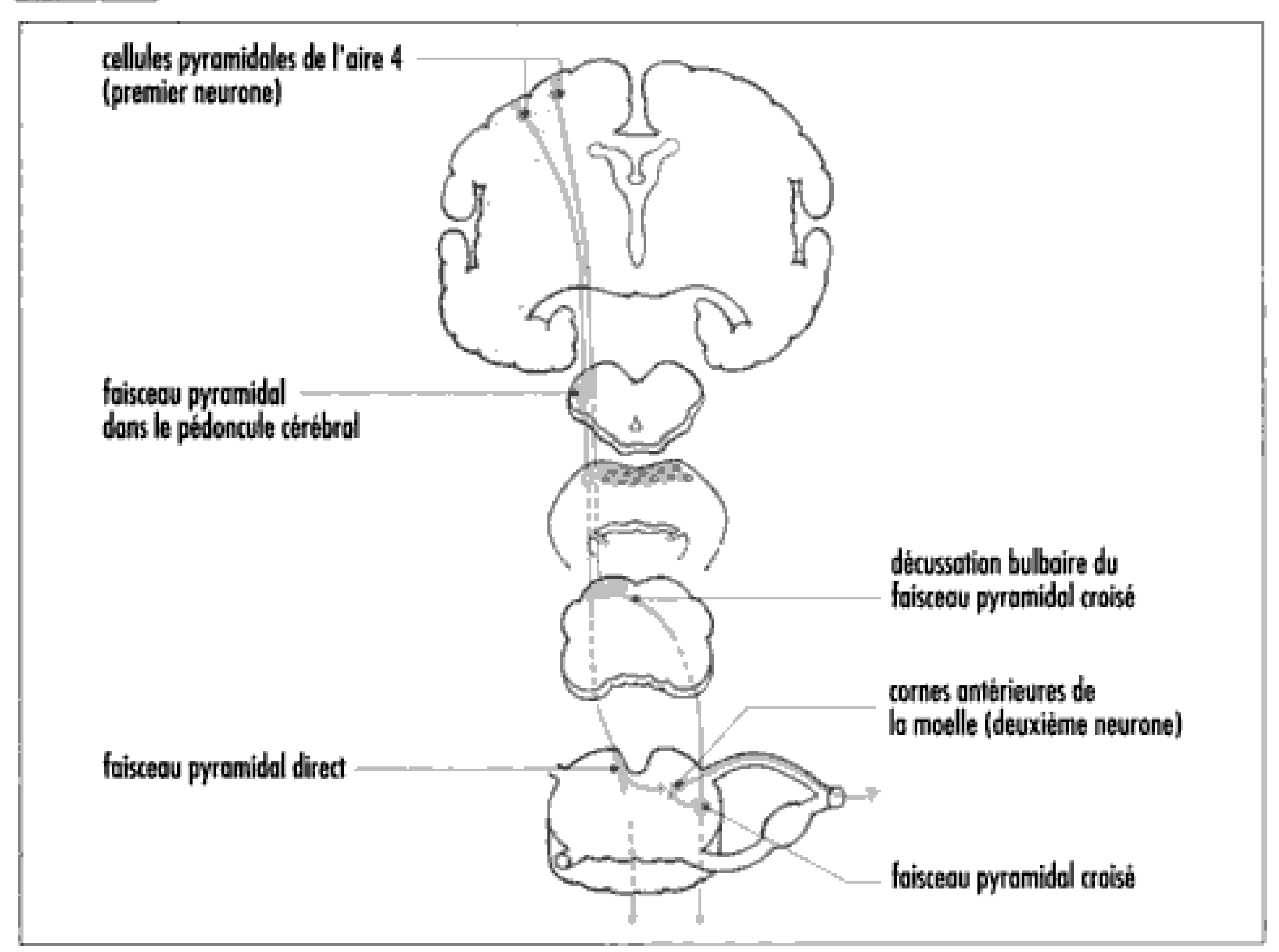
En dehors de ces deux aires, il en existe d'autres qui jouent un rôle dans de multiples fonctions.

▸ Voies motrices

Le faisceau pyramidal ou cortico-spinal a son origine dans l'aire motrice principale du cortex cérébral, aire qui contrôle la contraction volontaire des muscles squelettiques. Les axones traversent la capsule interne puis descendent dans le bulbe ou la majorité d'entre eux vont changer de côté (décussation). Le cortex moteur gauche est responsable des mouvements de l'hémisphère droit et vice versa. Le premier neurone moteur descend dans la moelle jusqu'au niveau approprié, où il est relayé par un second motoneurone qui quitte la moelle par la racine ventrale pour innerver les fibres du muscle squelettique.



Voies motrices volontaires cortico-médullaires.



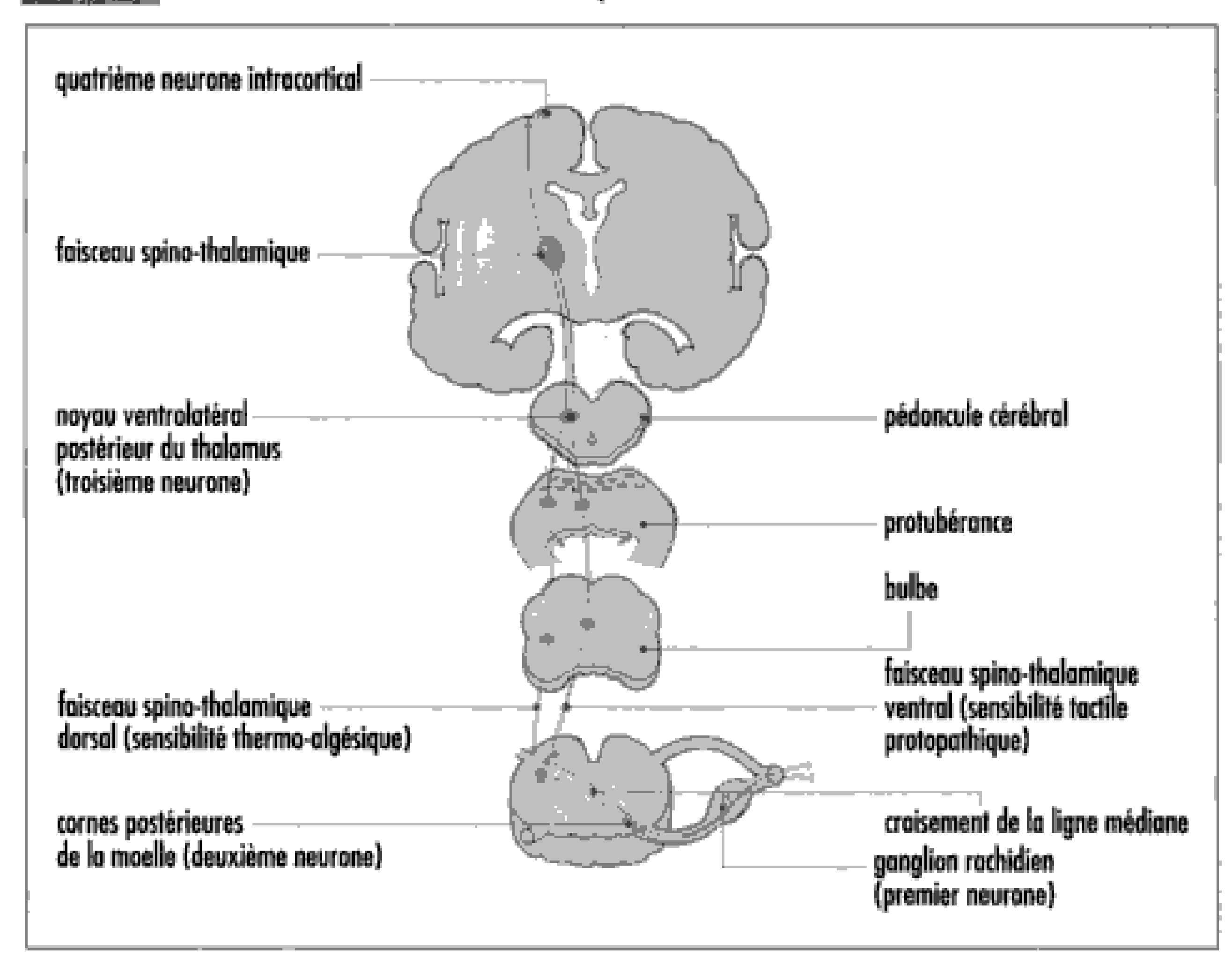
Les voies extrapyramidales naissent de zones sous-corticales et, par les cordons de la moelle, gagnent la corne antérieure. Elles interviennent sur la posture et la coordination.

▸ Voies sensitives

Les voies sensitives transportent les influx provenant des récepteurs sensitifs cutanés, des récepteurs proprioceptifs des articulations, des muscles et des tendons, et les conduisent vers l'encéphale par l'intermédiaire de deux ou trois neurones.

- Deux neurones établissent une synapse, puis croisent dans la moelle et cheminent dans les cordons antérieur et latéral vers le thalamus, où ils entrent en contact avec un troisième neurone qui véhicule les influx vers le cortex sensitif.

Fig. 26. **Voies de la sensibilité extéroceptive.**



- Trois neurones pour les faisceaux transportant les influx tactiles et de pression et les influx de position vers l'hémisphère opposé. Le premier neurone sensitif pénètre dans la moelle, chemine dans la corne dorsale, établit une synapse avec le deuxième neurone sensitif au niveau du bulbe, puis le deuxième neurone croise la ligne médiane pour gagner le thalamus où il se connecte au troisième neurone qui véhicule les influx vers le cortex sensitif.
- Deux neurones pour les faisceaux spino-cérebelleux qui véhiculent les influx jusqu'au cervelet.

Réflexes

Les réflexes sont des réponses motrices rapides involontaires à un influx sensitif.

▸Types de réflexe

Il existe plusieurs types de réflexe :

- ceux qui sont contrôlés par le système nerveux autonome. Ils sont, par exemple, à l'origine de la toux ou des vomissements ;
- ceux qui passent par la moelle : ce sont les réflexes médullaires.

Les réflexes de retrait ou de flexion sont des réflexes de protection, les réflexes d'étirement sont des réflexes de posture.

Un réflexe simple, comme l'arc réflexe rotulien, nécessite un neurone sensitif et un neurone moteur.

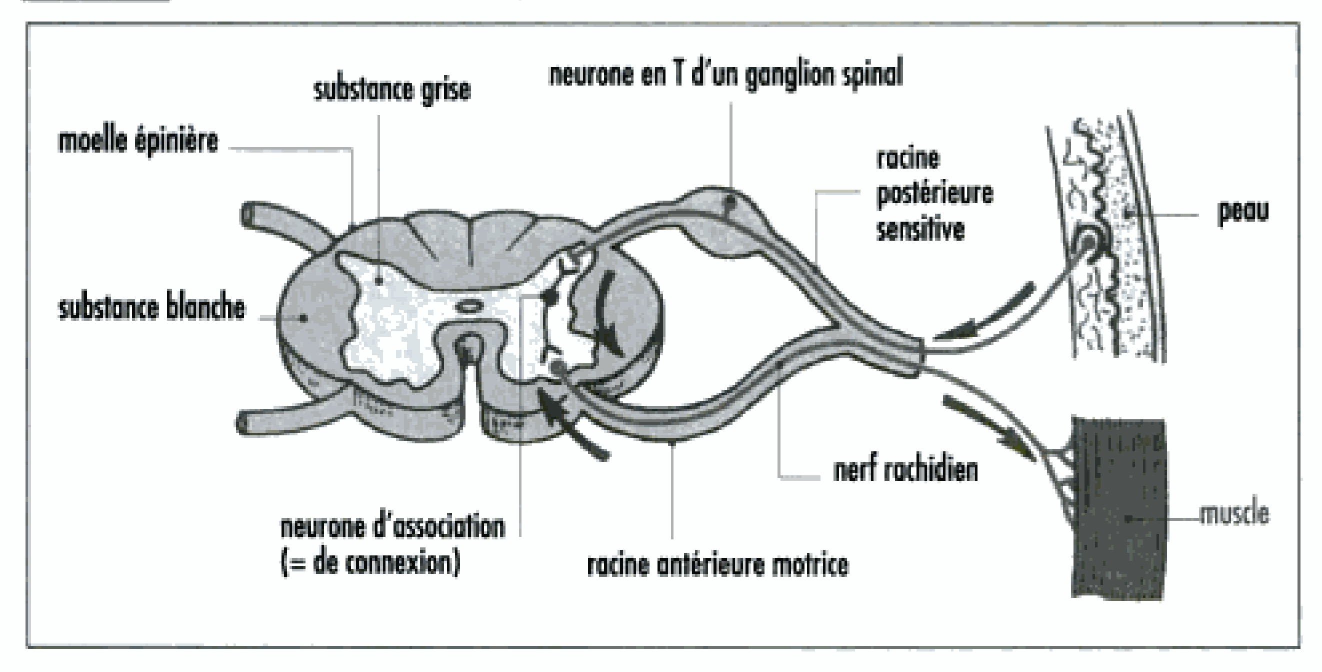
▸Enchaînement des événements

Les événements suivants se produisent :

- un récepteur sensitif détecte le stimulus mécanique provoqué par le marteau sur le tendon ;

- le neurone sensitif transmet l'influx, le corps cellulaire réside dans le ganglion spinal situé dans la racine postérieure du nerf rachidien, l'axone pénètre dans la moelle épinière et aboutit au niveau de la corne postérieure. Il peut être en relation avec le neurone moteur ou avec un neurone d'association ;
- dans la corne antérieure, le neurone est relié par une synapse au neurone moteur qui transmet l'influx, par un nerf rachidien, le long de son axone vers le muscle ;
- le neurone moteur transmet l'influx aux fibres musculaires en stimulant la plaque motrice. En réponse, le muscle se contracte et la jambe s'étend.

Fig. 27. **Arc réflexe simple : trajet et structures intervenantes.**



Système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique comprend les nerfs périphériques : les nerfs crâniens et les nerfs rachidiens. Ils associent le plus souvent des fibres motrices et des fibres sensitives, ainsi que des ganglions et des récepteurs sensitifs.

Nerfs crâniens

Les nerfs crâniens sont issus de l'encéphale et sont identifiés par un nom et un chiffre romain. On distingue douze paires de nerfs : des nerfs moteurs (moteur oculaire), des nerfs sensitifs (olfactif, optique, trijumeau) et des nerfs mixtes (facial, pneumogastrique).

- Le nerf optique (II) est un nerf sensitif impliqué dans la vue. Les deux nerfs entrent dans la cavité crânienne et convergent pour former le chiasma optique ou les fibres se croisent.
- Le nerf trijumeau (V) est un nerf sensitif et moteur qui se divise en trois branches, une branche ophtalmique, une branche maxillaire et une branche mandibulaire. Il peut être responsable d'une pathologie : la névralgie du trijumeau.
- Le nerf facial (VII) est sensitif, moteur, parasympathique. Les fibres parasympathiques innervent les glandes salivaires, les glandes lacrymales et les glandes de la muqueuse nasale. La paralysie faciale est responsable de difficultés à parler, de la perte du goût, du larmoiement oculaire.
- Le nerf pneumogastrique (X) ou nerf vague prend naissance dans le bulbe. Ses fibres sont parasympathiques, motrices et sensitives. Il innerve les muscles et les glandes du pharynx, le larynx, la trachée-artère, les poumons, le cœur puis les viscères. Son fonctionnement est vital.

Nerfs rachidiens

Les trente et une paires de nerfs rachidiens sont nommées selon le niveau auquel elles quittent la moelle. Chaque nerf rachidien possède deux connexions avec la moelle épinière : ce sont la racine ventrale motrice, avec les fibres efférentes du deuxième neurone moteur, et la racine dorsale sensitive dont les neurones afférents ont leurs corps cellulaires dans le ganglion spinal.

Les fibres du système nerveux autonome sont associées à la racine ventrale des nerfs rachidiens : les fibres sympathiques dans la région thoraco-lombaire, et les fibres du système parasympathique dans la région sacrée et la région crânienne.

Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome est la partie du système nerveux périphérique qui contrôle les fonctions involontaires ; il innerve tous les organes internes. Il est composé de deux parties principales : le système nerveux sympathique, concerné par les situations de stress, et le système nerveux parasympathique, concerné par les fonctions de base de l'organisme au repos. Les deux parties sont antagonistes et leurs effets simultanés produisent un état d'équilibre.

La structure de base du système nerveux autonome comprend deux neurones et un ganglion situé hors du système nerveux central.

Le premier neurone est dit « préganglionnaire », le second neurone est dit « postganglionnaire ».

▸ Système nerveux sympathique

Les centres sont situés dans la moelle au niveau thoraco-lombaire.

Les nerfs sympathiques, neurones préganglionnaires, émergent de la moelle épinière puis pénètrent dans les ganglions à proximité de la moelle. Là, ils font synapse avec les neurones postganglionnaires qui se terminent soit sur les viscères, soit cheminent avec le nerf rachidien vers la structure effectrice.

▸ Système nerveux parasympathique

Les corps cellulaires des fibres préganglionnaires sont situés dans le tronc cérébral et dans la corne latérale de la substance grise de la partie sacrée de la moelle.

La plupart des fibres préganglionnaires longues ont leurs synapses dans un ganglion situé à proximité de l'organe effecteur.

▸ Neurotransmetteurs et système nerveux autonome

▹ *Système nerveux sympathique*

Les deux neurotransmetteurs du système nerveux sympathique sont l'acétylcholine et la noradrénaline.

L'acétylcholine se trouve dans la synapse préganglionnaire et la noradrénaline se trouve dans la synapse placée entre la fibre postganglionnaire et l'organe effecteur.

Il existe deux grands types de récepteur terminal : les récepteurs alpha et bêta.

▹ *Système nerveux parasympathique*

L'acétylcholine est le neurotransmetteur des synapses situées entre les fibres pré- et postganglionnaires et entre la fibre postganglionnaire et l'effecteur.

Les fibres qui utilisent l'acétylcholine sont dites « cholinergiques ».

Il existe deux types de récepteurs :

- les récepteurs nicotiniques : ils sont situés sur le neurone postsynaptique au niveau ganglionnaire et plaque motrice ;
- les récepteurs muscariniques : ils sont situés sur les membranes des cellules cibles.

▸ Principales actions

Organe (fonction)	Effet sympathique	Effet parasympathique
Œil : • cristallin • iris	 Pas d'effet Dilatation pupillaire	 Accommodation Contraction pupillaire
Glandes salivaires	Sécrétion ↘	Sécrétion ↗
Estomac Intestin grêle Côlon	Diminution du péristaltisme et des sécrétions	Augmentation du péristaltisme et des sécrétions
Poumons	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
Cœur (fréquence et force)	Augmentation	Diminution
Vaisseaux sanguins périphériques	Constriction	Dilatation
Vessie	Relaxation du muscle et constriction du sphincter interne	Contraction du muscle et relâchement du sphincter interne

Tab. 10. **Principales fonctions végétatives, sympathiques et parasympathiques.**

CHAPITRE 6
Système endocrinien

Définitions

L'*endocrinologie* est la science des glandes endocrines.

Une *glande endocrine* est un organe constitué par un groupement de cellules épithéliales spécialisées ayant pour fonction de produire une sécrétion qui est déversée directement dans le sang.

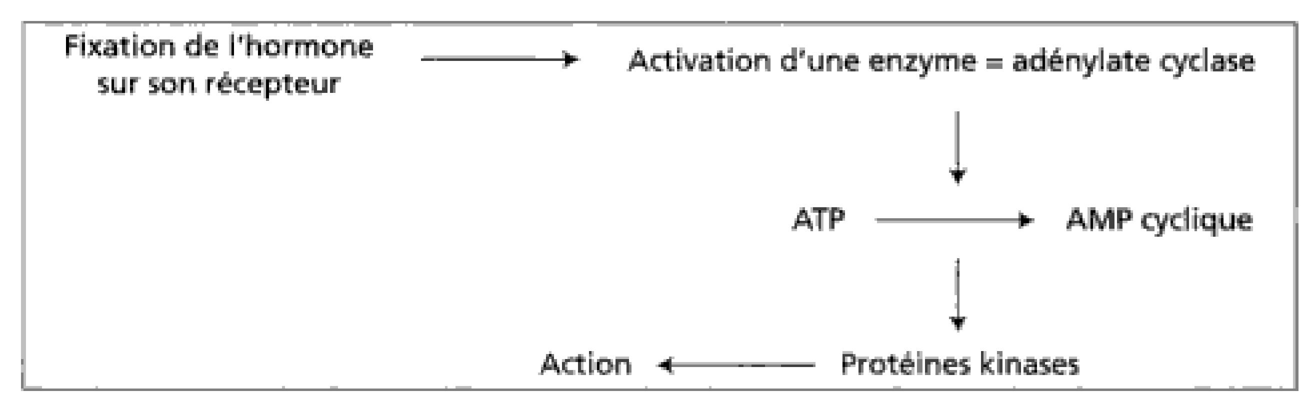
Une *hormone* est une substance élaborée en petite quantité par une glande endocrine et qui, transportée par le sang, va exercer son action sur un tissu cible par l'intermédiaire de récepteurs.

Fonctionnement du système hormonal

Contrairement au système nerveux, l'hormone est distribuée par voie sanguine à l'ensemble des cellules de l'organisme. Toutefois, pour qu'une cellule puisse « recevoir » l'hormone, il faut qu'elle possède des récepteurs spécifiques de cette hormone.

L'hormone se fixe sur des récepteurs à des niveaux différents de la cellule. Ces récepteurs sont :

- les *récepteurs situés sur la membrane cellulaire* : un signal est déclenché qui permet l'activation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMP cyclique) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP). Cette AMP active elle-même des enzymes appelées « protéines kinases » qui engendrent les effets hormonaux souhaités :



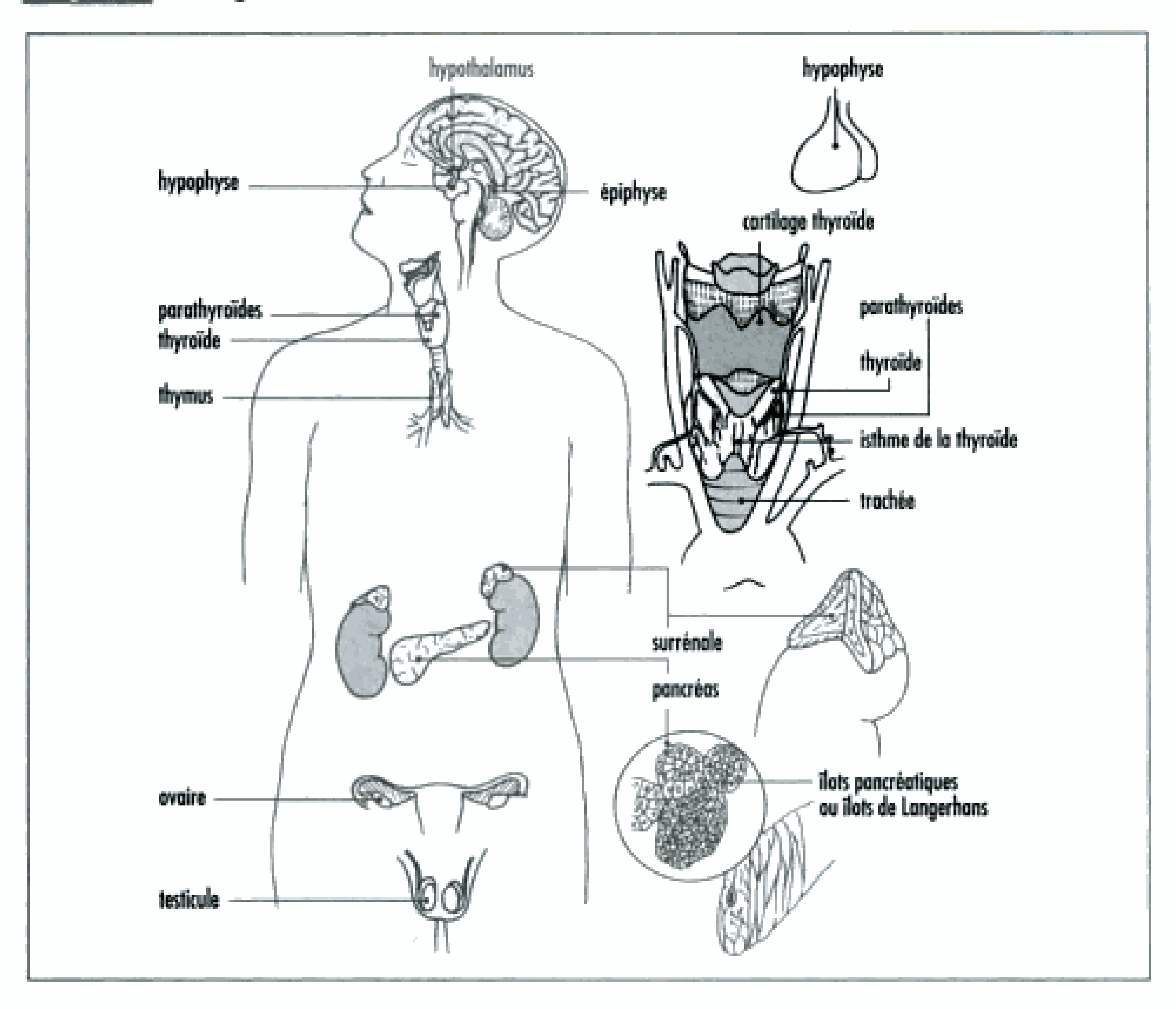
- les *récepteurs intracellulaires* : certaines hormones comme les hormones thyroïdiennes franchissent la membrane de la cellule et se fixent sur des protéines, ce qui va alors déclencher le processus métabolique.

Après le déclenchement du processus métabolique, l'hormone est dégradée puis éliminée par voie urinaire ou hépatique.

Toute sécrétion hormonale subit une autorégulation appelée « feedback » ou « rétrocontrôle » : en fonction du taux sanguin de l'hormone, la sécrétion peut à tout moment être diminuée, voire arrêtée.

Situation des principales glandes de l'organisme

Fig. 28. **Les glandes endocrines.**



Principales glandes, hormones sécrétées, actions physiologiques

Suivant leur constitution chimique, on distingue trois catégories d'hormones :

Hormones aminées

Elles dérivent toutes de la tyrosine.

Se trouvent dans cette catégorie les hormones thyroïdiennes, l'adrénaline et la noradrénaline.

Hormones polypeptidiques

Elles constituent la majorité des hormones. Au départ, elles sont élaborées sous forme inactive. Par la suite, elles sont activées sous l'action d'enzymes.

On trouve érythropoïétique, insuline, hormones hypophysaires.

Hormones stéroïdes

Elles ont pour précurseur le cholestérol.

On trouve les hormones produites par les corticosurrénales et par les gonades.

Glandes et organes	Hormones sécrétées	Actions principales
Hypothalamus	TRH	Contrôle des sécrétions hypophysaires
	LH RH	Contrôle de la température, de la faim, de la soif, etc.
Hypophyse • **Lobe antérieur**	GH ou STH (somathormone)	Stimule la croissance Synthèse des protides, des glucides
	Prolactine (PRL ou LTH)	Stimule la sécrétion lactée
	FSH (hormone folliculostimulante)	Stimule la maturation des follicules ovariens Stimule la maturation des spermatozoïdes
	LH (hormone lutéinisante)	Stimule l'ovulation Stimule la production de testostérone
	TSH (hormone thyréostimuline)	Stimule la thyroïde
	ACTH (corticotrophine)	Stimule les corticosurrénales
• **Lobe postérieur**	Vasopressine (ADH)	Intervient dans l'excrétion de l'eau par les reins
	Ocytocine	Intervient dans les contractions utérines Provoque la sécrétion de lait
Thyroïde	Calcitonine	Diminue le taux de calcium dans le sang Favorise sa fixation sur les os et son élimination
	Tri-iodothyronine (T3) Thyroxine (T4)	Augmente le métabolisme de base de la cellule Augmente l'absorption intestinale des glucides Augmente la lipolyse Augmente la diurèse Augmente la production de chaleur et la consommation d'O_2
Parathyroïdes	Parathormone	Antagoniste de la calcitonine : hypercalcémie
Surrénales • **Cortico-surrénales**	Aldostérone (minéralocorticoïde)	Favorise la rétention du Na^+ et l'élimination urinaire du K^+
	Cortisol ou hydrocortisone (glucocorticoïde)	Hyperglycémiant Stimule la protéolyse (fonte musculaire, ostéoporose) Mobilise les graisses Anti-inflammatoire Stimule la sécrétion de pepsine et d'HCL Provoque une hyperexcitabilité
	Hormones androgènes : DHA (déhydroépiandrostérone)	Effet virilisant (développement de la pilosité, etc.)
• **Médullo-surrénales**	Catécholamines : adrénaline (90 %) et noradrénaline (10 %)	Action sur le système sympathique

Glandes et organes	Hormones sécrétées	Actions principales
Pancréas endocrine	Insuline	Action hypoglycémiante
	Glucagon	Action hyperglycémiante
Gonades	Estrogènes	Développement des caractères sexuels féminins
	Progestérone	Intervient dans les contractions utérines
	Testostérone	Développement des caractères sexuels masculins
Rein	Rénine	Régule la pression artérielle par l'intermédiaire du système rénine angiotensine

Tab. 11. **Actions et origine des hormones.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Donnez la définition d'une hormone.**
2. **Complétez le tableau :**

Glandes	Hormone(s) sécrétée(s)
Surrénales	
Thyroïde	
Parathyroïdes	
Pancréas	

3. **Expliquez la notion de rétrocontrôle.**
4. **Citez les trois familles d'hormones.**
5. **Deux hormones ne peuvent pas se trouver en même temps au niveau sanguin. Vrai ou faux ?**
6. **Quel est le rôle essentiel de l'hormone de croissance GH ou STH ?**
7. **Indiquez le lieu de synthèse de l'ADH.**

8. **Complétez le tableau :**

Hormones hypophysaires	Rôles
ADH	
Prolactine	
TSH	
ACTH	
Ocytocine	

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 7

Systèmes sensoriels : l'œil et la peau

Œil

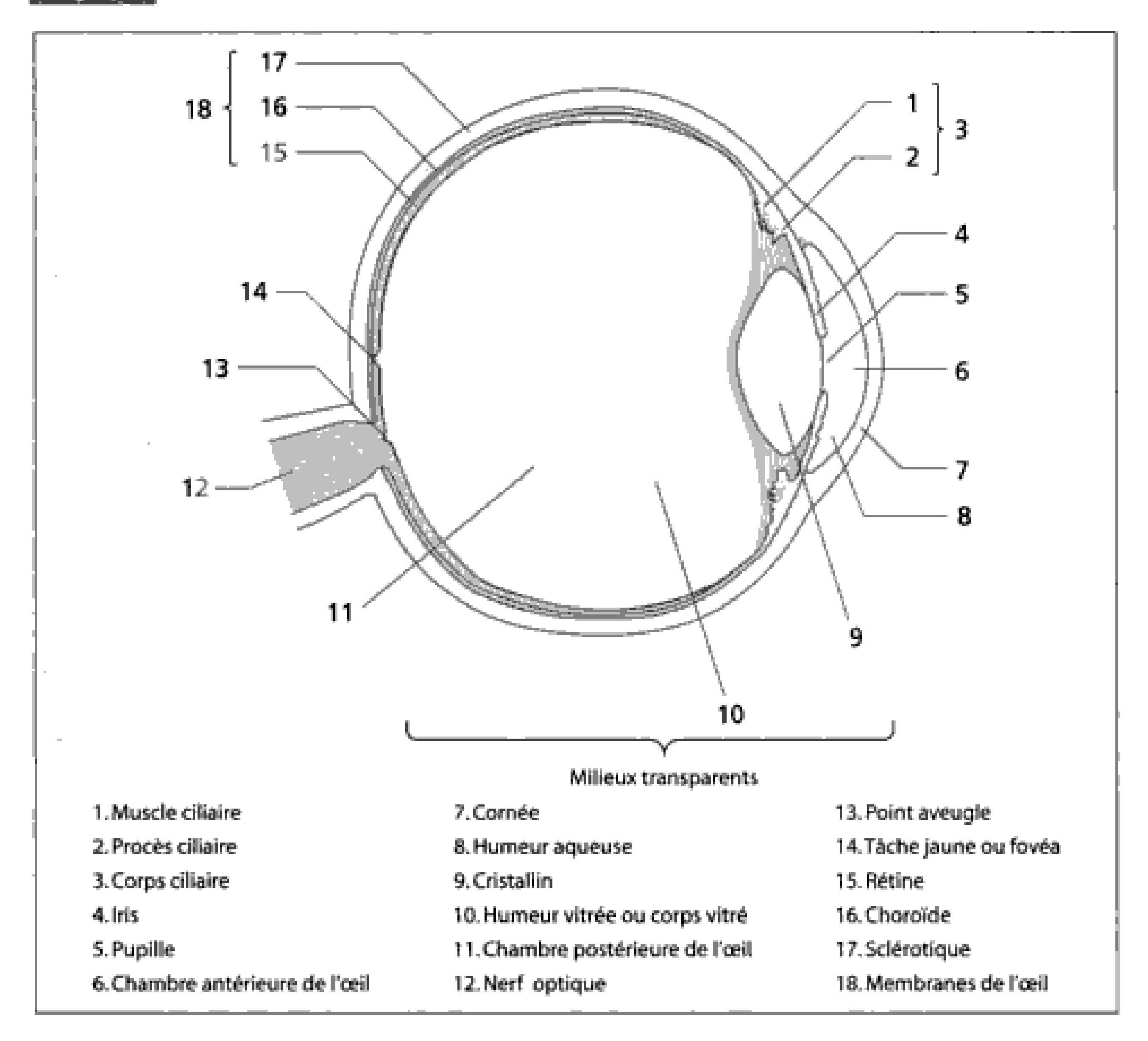
Anatomie et histologie de l'œil

▸ Anatomie

L'œil est un organe sphérique de 8 g environ avec un diamètre transversal de 23 mm et un diamètre antéro-postérieur de 25 mm.

L'œil est constitué du *globe oculaire* et de ses *organes annexes* (voir Fig. 29).

Fig. 29. **Schéma de l'œil.**



▹ ***Globe oculaire***

Membranes ou enveloppes

- La *sclérotique*, à rôle mécanique, est opaque sur les deux tiers du globe et transparente à l'avant où elle forme la cornée.
- La *choroïde*, à rôle nourricier, se renfle à l'avant et se termine par un disque coloré, l'iris.
- La *rétine*, membrane nerveuse qui est sensible aux impulsions lumineuses.

Milieux transparents

- L'*humeur aqueuse*, liquide incolore qui remplit l'espace entre cornée et cristallin.
- Le *cristallin* qui a la faculté de s'épaissir ou de s'amincir grâce à des ligaments suspenseurs et aux muscles ciliaires.
- L'*humeur vitrée* ou corps vitré qui remplit le globe oculaire à l'arrière du cristallin.

▹ ***Organes annexes***

- L'*orbite* : il s'agit de la cavité qui contient le globe oculaire. Elle a un rôle de protection avec un tissu adipeux vascularisé.
- Les *muscles* du globe oculaire : au nombre de six, ils orientent le globe oculaire dans l'axe de la vision (releveur de paupière supérieur, releveur de paupière inférieur, droit externe, droit interne, grand oblique et petit oblique).
- Les *paupières* : au nombre de deux avec une peau très mince à l'extérieur appelée « conjonctive » et des cils sur le bord libre des paupières.
- L'*appareil lacrymal* : avec une glande lacrymale au-dessus de chaque globe oculaire qui sécrète les larmes déversées par des canaux excréteurs à la surface de la conjonctive.

▸ Histologie de la rétine

C'est une membrane constituée de cellules nerveuses, sensible aux impacts lumineux ; on dit qu'elle est « photosensible ».

Elle est constituée de plusieurs couches avec, de la périphérie vers l'intérieur :

- l'épithélium pigmentaire ; il repose sur la choroïde ;
- les cellules visuelles ou photoréceptrices avec deux types de cellules :
  - les *cellules à cônes*, au nombre de six millions environ, majoritaires dans l'axe de la vision, qui interviennent dans la vision du détail, la vision diurne et dans la perception des couleurs. Elles ne sont stimulées que par de fortes intensités lumineuses ;
  - les *cellules à bâtonnets*, au nombre de 120 millions environ, majoritaires à la périphérie de la rétine, qui interviennent en cas de faible intensité lumineuse. Elles n'ont pas la capacité de discerner les détails, elles reconnaissent les impressions de mouvements ;
- les cellules de relais constituées des cellules bipolaires et des cellules multipolaires ;
- les cellules ganglionnaires dont les axones forment les fibres du nerf optique.

Au niveau de la rétine, on distingue deux régions particulières :

- la *fovéa* ou tache jaune, située au centre de la rétine, très riche en vaisseaux sanguins, tapissée de cellules à cônes ; c'est la zone où l'acuité visuelle est la meilleure.
- le point aveugle, point de connexion entre le nerf optique, la rétine et les vaisseaux sanguins qui l'alimentent ; c'est une zone sans cellules photosensibles.

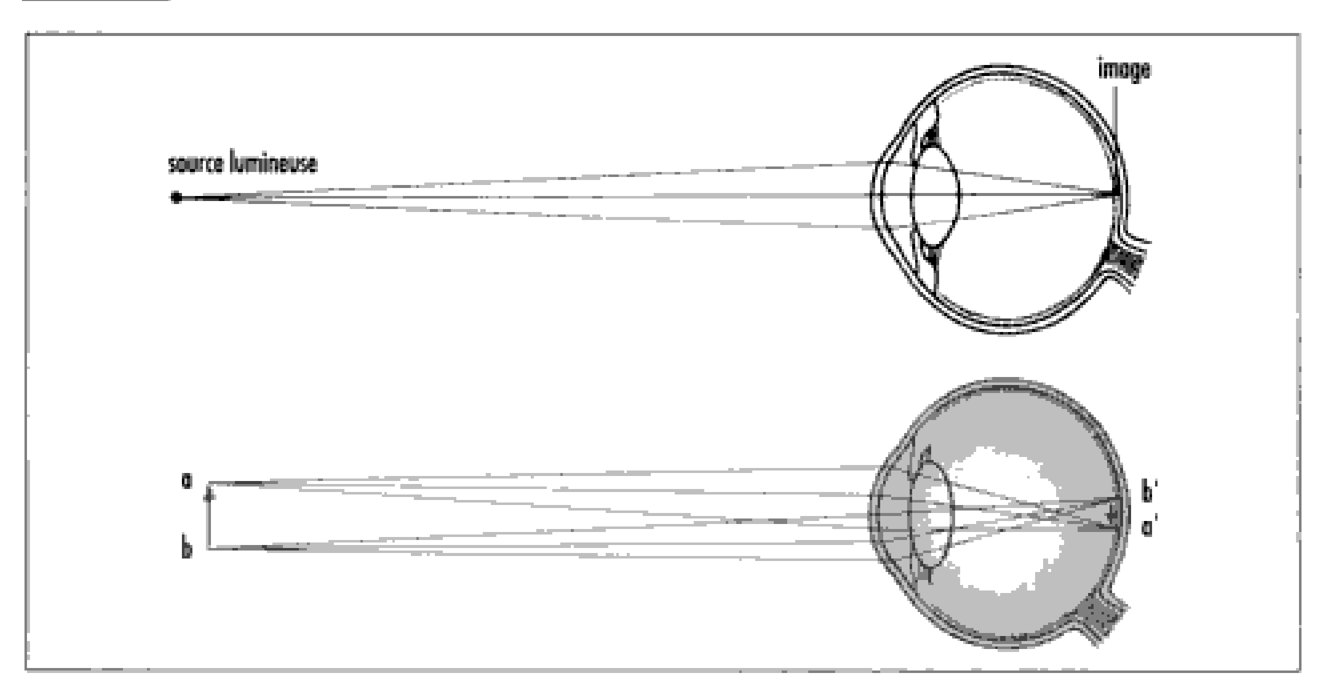
Fig. 30. **Coupe de la rétine.**

Fonctionnement optique de l'œil

▸ Formation des images

Tout objet éclairé émet de la lumière en tous sens. Dans le cas de l'œil, seul le faisceau de lumière pénétrant au niveau de la pupille pourra donner une image nette sur la rétine qui sera renversée ; ce sera le cerveau qui remettra l'image à l'endroit (Fig. 31).

Fig. 31. **Formation de l'image sur la rétine.**



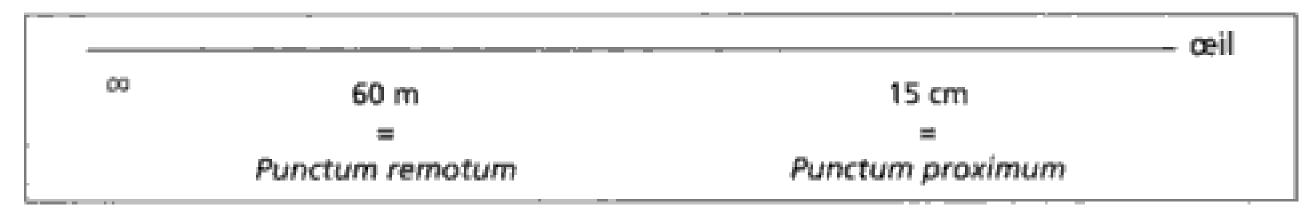
▸ Mise au point et accommodation

Pour des objets éloignés, dans le cas d'un œil normal, la cornée et le cristallin n'ont aucun travail à accomplir, l'image se positionne naturellement sur la rétine.

À une distance de 60 mètres environ, appelée « *punctum remotum* », le cristallin va être obligé d'intervenir en modifiant sa courbure de manière à obtenir une image nette sur la rétine. Ce mécanisme est appelé « accommodation ».

Plus l'objet se rapproche, plus le cristallin modifie sa courbure jusqu'à une limite, variable en fonction de l'âge, appelée « *punctum proximum* ». En dessous de ce point, plus aucune accommodation n'est possible, l'image reste floue.

Fig. 32. **Accommodation et distances.**



Le *punctum proximum* varie en fonction de l'âge : les cellules centrales du cristallin deviennent rigides, le cristallin perd de son élasticité et la vision de près n'est plus possible : on parle de « presbytie ».

Âge	*Punctum proximum*
10 ans	6 cm
20 ans	10 cm
30 ans	15 cm
40 ans	25 cm
50 ans	40 cm
60 ans	100 cm

Tab. 12. **Variations du *punctum proximum* avec l'âge.**

▸ Diaphragmation

Lorsqu'un objet est très vivement éclairé, la pupille se resserre et limite la quantité de lumière qui pénètre dans l'œil. À l'inverse, en semi-obscurité, le diamètre de la pupille augmente ; ce diamètre peut varier de 1,5 à 9 mm.

La *diaphragmation* correspond à la variation du diamètre de la pupille.

Vision : physiologie de la rétine

▸ Sensibilité rétinienne et origine des influx

Après avoir traversé les différents milieux transparents de l'œil (humeur aqueuse, cristallin, humeur vitrée), les rayons lumineux vont être arrêtés au niveau de l'épithélium pigmentaire. À ce niveau, il y a activation des cellules à cônes et à bâtonnets qui vont répondre par des influx.

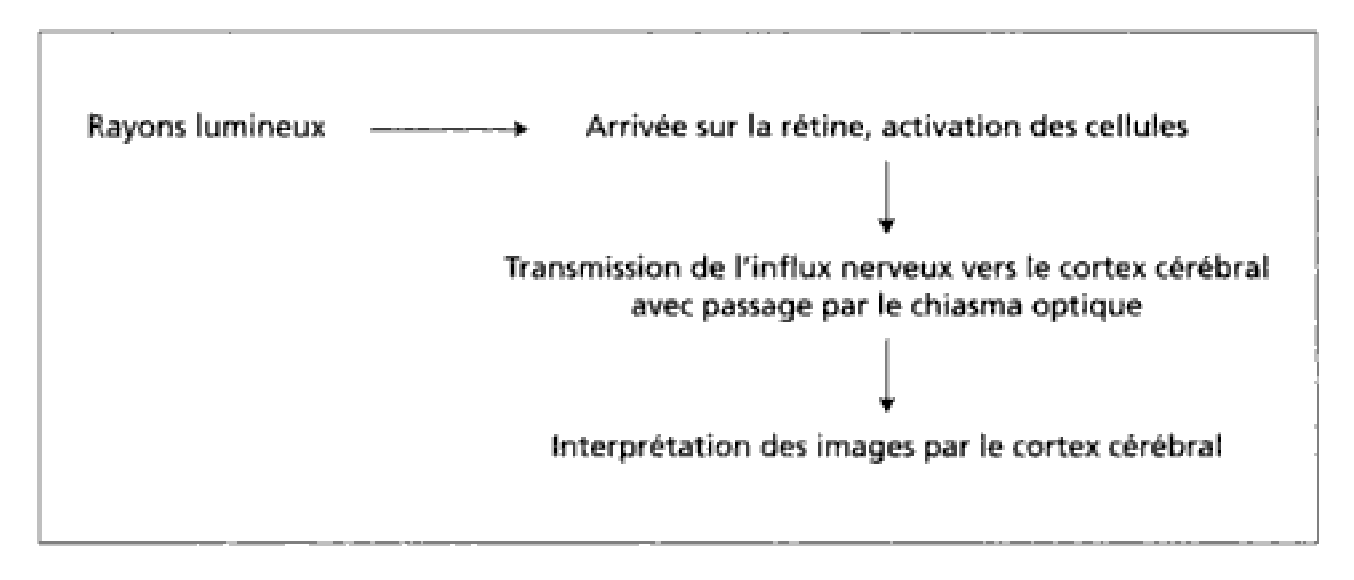
En mesurant l'activité électrique rétinienne grâce à un électrorétinographe, on met en évidence un potentiel d'action après un temps de latence court suivi d'une période dite « réfractaire », comme pour le nerf ou le muscle.

Ce potentiel d'action gagne le nerf optique par les cellules de relais et les cellules ganglionnaires.

Avant de rejoindre l'aire visuelle du cortex cérébral, les deux tiers des fibres optiques se croisent au niveau du chiasma optique (voir fig. 33), ainsi les hémisphères cérébraux reçoivent les informations provenant des deux yeux.

Fig. 33 **Les voies optiques.**

Rétine
Globe occulaire gauche
Globe occulaire droit
Chiasma optiques
Bandelettes optiques
Voies réflexes
Corps genouillés latéraux
Tubercules quadrijumeaux antérieurs
Radiations optiques
Lobe occipital gauche
Lobe occipital droit
Cortex occipital
(*zone visuelle en grisé*)



▸ Notion de vision centrale et périphérique

Au niveau de la rétine, la sensibilité est inégalement répartie : elle est maximale à la fovéa et nulle au niveau du point aveugle.

▹ *Vision centrale*

Encore appelée « vision fovéale », c'est la vision la plus précise ; nous orientons toujours nos yeux de manière à ce que le détail de l'objet que nous regardons soit dans notre axe optique. Dans ces conditions, l'image se forme au niveau de la fovéa, riche en cellules à cônes.

L'*acuité visuelle* est une grandeur qui permet de mesurer la capacité de l'œil à distinguer deux points situés très près l'un de l'autre. Il est possible de percevoir deux objets situés à 3 mm l'un de l'autre.

▹ *Vision périphérique*

En s'éloignant de la fovéa, l'acuité visuelle diminue ; la vision périphérique nous donne une image plus large.

On dit que l'on regarde avec la *fovéa* et que l'on voit avec la rétine.

▹ *Vision diurne et crépusculaire*

Du fait de l'existence de deux types de cellules visuelles, on a mis en évidence deux sensibilités différentes :

- la vision diurne intervient dans les cas de forte intensité lumineuse et fait intervenir les cellules à cônes ;
- la vision crépusculaire intervient en présence d'une faible intensité lumineuse et fait intervenir les cellules à bâtonnets.

▹ *Perception des couleurs*

Elle est possible grâce à la présence au niveau des cellules à cônes de trois pigments.

Chaque pigment est sensible à une couleur primaire : rouge, bleu, vert, c'est-à-dire que chaque pigment absorbe préférentiellement une de ces couleurs.

Lorsqu'un rayon lumineux arrive sur les cellules visuelles, les pigments subissent une transformation chimique qui est à l'origine de la naissance de l'influx nerveux.

Principales anomalies de la vision

▸ Presbytie

Il s'agit d'une perte d'élasticité du cristallin. Les objets proches ne sont pas représentés de manière visible sur la rétine : l'image se forme en arrière de la rétine.

La correction s'effectue avec une lentille convergente.

▸ Myopie

Le globe oculaire est trop allongé, l'image se forme en avant de la rétine. Ici, ce sont les objets éloignés que l'on a du mal à distinguer.

La correction s'effectue avec une lentille divergente.

▸ Hypermétropie

Le globe oculaire est trop court, l'image se forme en arrière de la rétine, la vision est floue malgré l'accommodation.

La correction s'effectue avec une lentille convergente.

▸ **Astigmatisme ou astigmie**

C'est un défaut de courbure des milieux réfringents de l'œil qui rend impossible la convergence en un seul point des rayons lumineux.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Vrai ou faux ?
   a) Les images se forment sur la rétine.
   b) L'iris règle l'intensité de la lumière en se contractant plus ou moins.
   c) La sclérotique forme en avant la cornée.
   d) Le corps vitré se situe entre le cristallin et la cornée.
   e) Les cellules à cônes sont situées en majorité à la périphérie de la rétine.
   f) On corrige la presbytie par des verres concaves.
2. Expliquez ce qu'est l'acuité visuelle.
3. Définissez : a) *punctum remotum* et b) *punctum proximum*.
4. Complétez le tableau ci-dessous :

	Cellules à cônes	Cellules à bâtonnets
Vision du détail		
Vision crépusculaire		
Vision des couleurs		
Vision des formes		
Vision diurne		

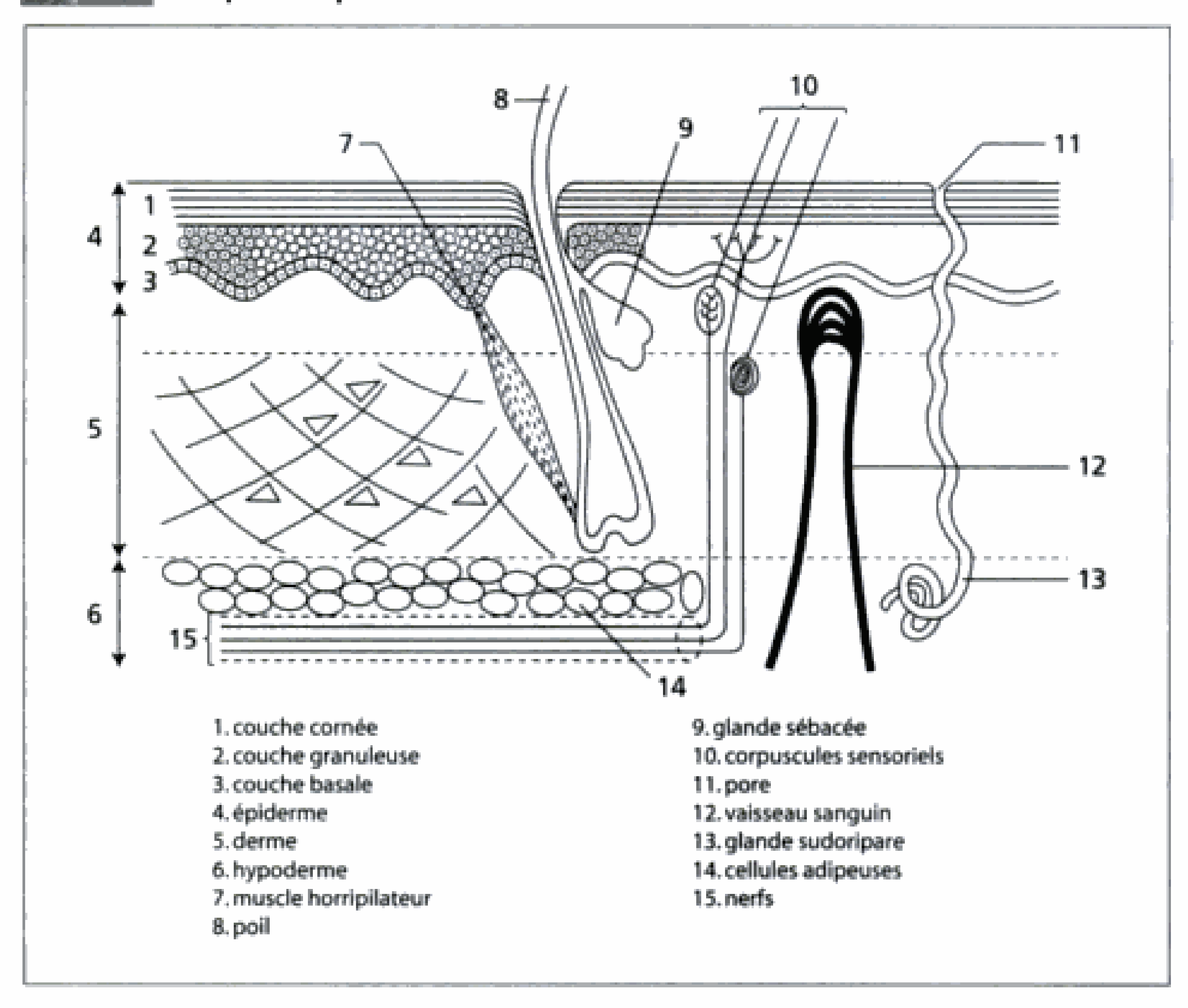
Voir réponses en fin de partie.

Peau

Structure de la peau

La peau est souple, élastique et résistante. Elle est plus ou moins épaisse et sa densité de rides, glandes, poils et corpuscules sensoriels est variable en fonction des régions du corps.

Fig. 34. **Coupe de la peau.**



On distingue trois couches superposées :

▸ Épiderme

C'est un épithélium pavimenteux pluristratifié avec plusieurs couches cellulaires qui se renouvellent sans cesse.

De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

- la couche cornée, imperméable à l'eau, riche en kératine ;
- la couche granuleuse et la couche spineuse ;
- la couche basale ou germinative qui assure le renouvellement de l'épiderme, riche en mélanine (mélanocytes).

▸ Derme

Il est constitué de tissu conjonctif avec des vaisseaux sanguins qui jouent un rôle important dans la thermorégulation, des fibres élastiques et des fibres de collagène qui confèrent à la peau sa souplesse.

▸ Hypoderme

C'est la couche la plus profonde, constituée de tissu conjonctif lâche avec des cellules adipeuses réparties de manière inégale selon les parties du corps.

▸ Annexes

Elles prennent naissance au niveau du derme. On distingue :

- les poils constitués d'une racine implantée dans le derme (follicule pileux) et d'une tige riche en kératine. Ce sont les cellules de la racine du poil qui, en se multipliant, permettent sa croissance ;
- les ongles, formations cornées constituées de kératine ;

- les glandes sébacées situées à la base de chaque poil. Elles sécrètent le *sébum* qui a rôle protecteur et lubrifiant du poil ;
- les glandes sudoripares : elles sécrètent la sueur qui est évacuée par un canal au niveau d'un pore sudoripare ;
- les récepteurs sensoriels qui interviennent dans toutes les sensations tactiles, la perception de la chaleur, de la douleur ; ces récepteurs sont nombreux et variés mais leur rôle spécifique n'est pas bien défini à l'heure actuelle.

Rôles de la peau

La peau est avant tout un organe des sens intervenant dans le toucher mais aussi dans d'autres domaines :

▸ Rôle protecteur

Elle protège l'organisme des agressions extérieures diverses (microbes, radiations, etc.) grâce, en particulier, aux annexes.

▸ Rôle dans la thermorégulation

En produisant la sueur, la peau permet de réguler la température interne de notre corps en augmentant ou en diminuant cette sécrétion.

▸ Rôle d'information

Ce rôle est possible grâce aux nombreux récepteurs sensoriels de la peau dont les terminaisons nerveuses se retrouvent dans la racine postérieure du nerf rachidien.

▸ Rôle dans la synthèse de la vitamine D

Ce rôle est possible grâce aux rayons UV par transformation du cholestérol endogène.

▸ Rôle d'élimination

Les produits de déchets et les produits toxiques sont éliminés grâce à la sueur.

Affections de la peau

▸ Lésions sèches

Ce sont des altérations de la peau sans sérosité ou écoulement purulent. On distingue :

- l'érythème : affection cutanée se traduisant par une rougeur plus ou moins intense qui disparaît à la pression.
  Exemple : l'érythème solaire du premier degré communément appelé « coup de soleil » ;
- l'érythème squameux : érythème caractérisé par la présence de lamelles épidermiques appelées « squames » qui se détachent.
  Exemple : le psoriasis ;
- le purpura : lésion de la peau avec extravasations sanguines cutanées.
  Exemples : la pétéchie, les ecchymoses ;
- la papule : surélévation solide de forme variable, résistante, couleur rose à rouge, ne contenant pas de liquide, formée par infiltration de la couche superficielle du derme. Elle disparaît sans laisser de cicatrice ;
- le nodule : petite nodosité se définissant comme un corps dur plus ou moins arrondi, nettement circonscrit.
  Exemples : le kyste, les nodules de la syphilis.

▸ Lésions humides

L'altération de la peau s'accompagnera d'un écoulement purulent ou non.

- Vésicule : petite lésion intraépidermique faisant saillie qui contient une sérosité claire s'écoulant après rupture.
  Exemples : les vésicules herpétiques et celles de la varicelle.
- Bulle : vésicule de grande dimension. L'exemple type est l'ampoule.
- Pustule : soulèvement de l'épiderme contenant un liquide purulent.
  Exemples : les pustules de l'acné, de l'impétigo, l'anthrax.
- Escarre : trouble de la vascularisation par compression des vaisseaux qui entraîne une déficience en apport sanguin créant un érythème puis un déficit cutané.
- Gangrène : nécrose des tissus aboutissant à la mort du tissu.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Vrai ou faux ?**
   a) Les glandes sébacées sécrètent la sueur.
   b) La couche externe de la peau est l'hypoderme.
   c) Le poil appartient à l'appareil pilo-sébacé.
   d) La couche cornée est constituée de cellules vivantes.
   e) Les glandes de la peau sont endocrines.
   f) Le bouton de la varicelle est un nodule.
   g) Le « coup de soleil » est un érythème.
2. **Quelles sont les deux sécrétions de la peau ?**
3. **Nommez les trois couches constituant la peau.**
4. **Citez les principaux rôles de la peau.**
5. **Donnez la définition d'une papule.**

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 8

Appareil cardio-vasculaire

Le cœur est un organe musculaire creux (quatre cavités : deux oreillettes et deux ventricules), situé dans la cage thoracique, de 270 g environ chez l'adulte, servant à faire circuler le sang dans le corps et à adapter la circulation sanguine aux besoins de l'organisme.

Le plus souvent, la circulation sanguine est représentée comme un circuit fermé : le cœur est une pompe qui envoie le sang dans le circuit vers les organes et assure également le retour vers le cœur. En réalité, le système circulatoire est représenté par l'association de deux circuits :

- la *grande circulation*, qui permet au sang de circuler jusqu'aux tissus de l'organisme pour que l'hémoglobine y libère le dioxygène (O_2) et se charge en CO_2 ;
- la *petite circulation* ou circulation pulmonaire : la circulation entre le cœur et les poumons où l'hémoglobine libère le CO_2 pour se recharger en O_2 au niveau des alvéoles pulmonaires.

Cette double circulation est assurée par le fonctionnement de deux hémicœurs : le droit assure la petite circulation et le gauche, plus volumineux, assure la grande circulation.

Anatomie du cœur

Le cœur est un organe creux composé de trois tissus superposés (fig. 35) :

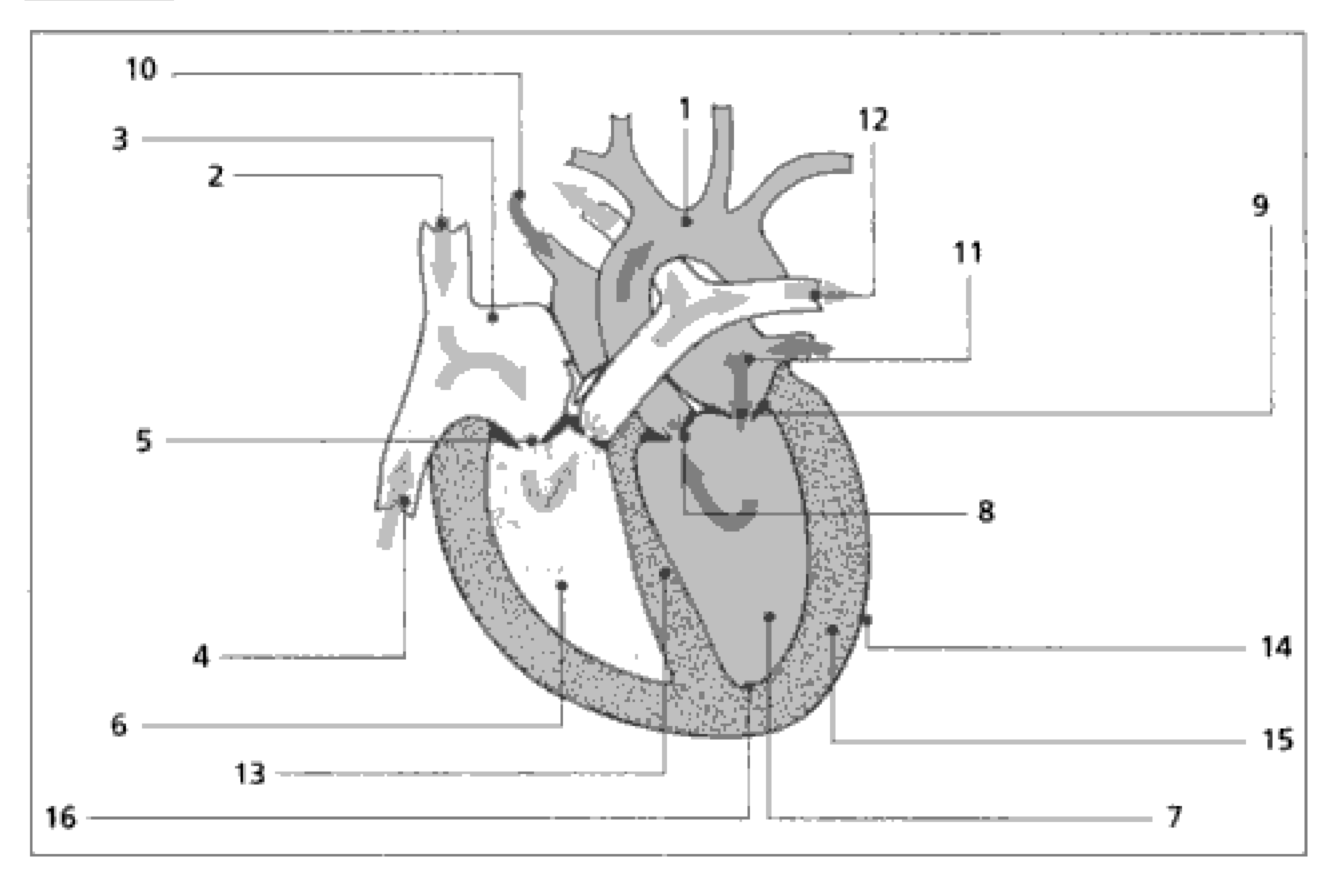
- le *péricarde* : enveloppe externe du cœur. Il est constitué d'une séreuse qui permet les mouvements du cœur ;
- le *myocarde* : tissu musculaire constitué des deux hémicœurs droit et gauche, séparés par une paroi longitudinale (septum interventriculaire et septum interauriculaire). Chaque hémicœur est constitué d'une *oreillette* et d'un *ventricule* séparés par une *valvule auriculo-ventriculaire*. Les vaisseaux qui assurent la sortie du sang depuis le ventricule sont des *artères* ; les vaisseaux qui guident le sang vers les oreillettes sont nommés des « veines ». Le myocarde assure par sa contraction (automatisme cardiaque) l'expulsion du sang d'une cavité à une autre.

  L'irrigation du cœur est réalisée par les *coronaires*. Toute diminution ou obstruction de cette irrigation entraîne des crises d'angor ou un infarctus du myocarde (*voir partie* « Pathologies-pharmacologie »).

  Le myocarde contient aussi le tissu nodal qui assure l'automatisme cardiaque. Les cellules musculaires cardiaques sont également sous le contrôle du système nerveux autonome ;
- l'*endocarde* : partie la plus interne du cœur, constituée d'un endothélium doublé d'une mince conjonctive.



Coupe longitudinale du cœur.



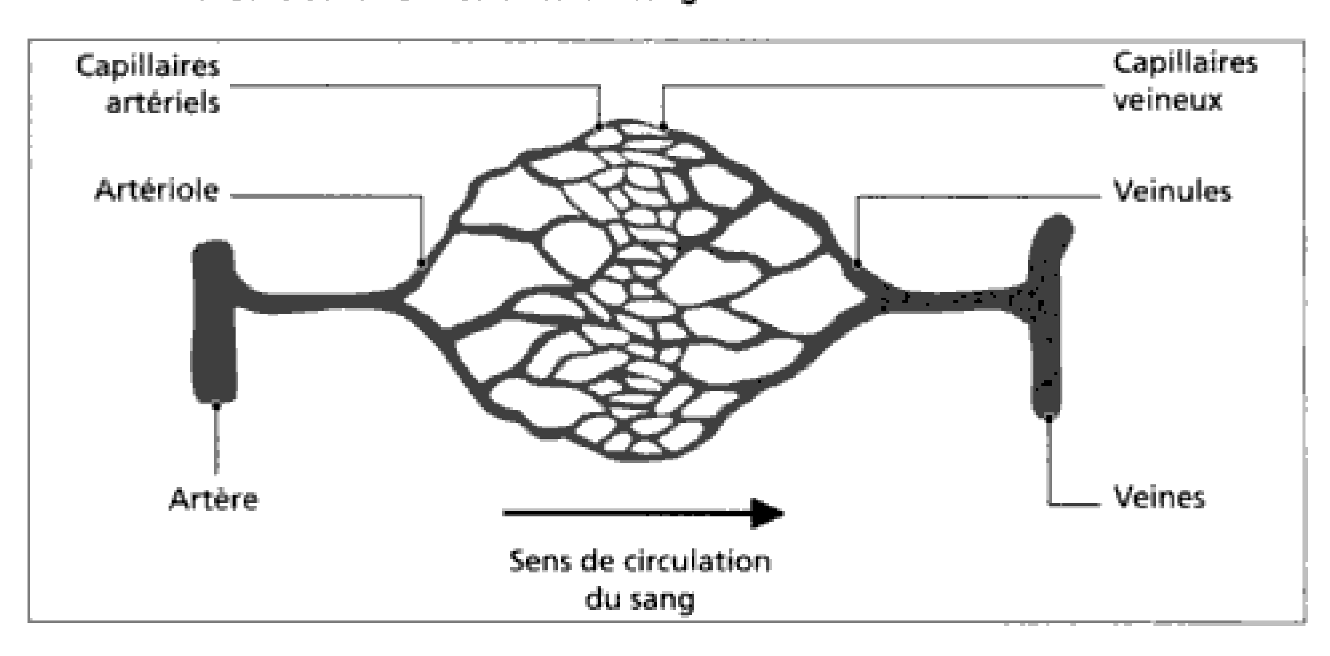
Voir réponses en fin de partie.

Description des vaisseaux

Après avoir décrit le cœur, intéressons-nous aux vaisseaux qui permettent la circulation du sang dans l'organisme entier. Trois catégories de vaisseaux sont décrites :

- les *artères* qui, partant du cœur, guident un sang qui est expulsé sous une pression élevée ;
- les *veines* qui ramènent le sang au cœur. Certaines doivent lutter contre la force de gravité ;
- les *capillaires* qui assurent les échanges gazeux au niveau pulmonaire et tissulaire.

Fig. 37. **Schématisation des vaisseaux sanguins avec le sens de circulation du sang.**



La taille des vaisseaux n'est pas toujours identique. Plus on approche du cœur, plus le diamètre est élevé (> 7 mm). Plus on s'en éloigne, plus il diminue pour être extrêmement petit au niveau des capillaires (3 microns).

Artères et veines

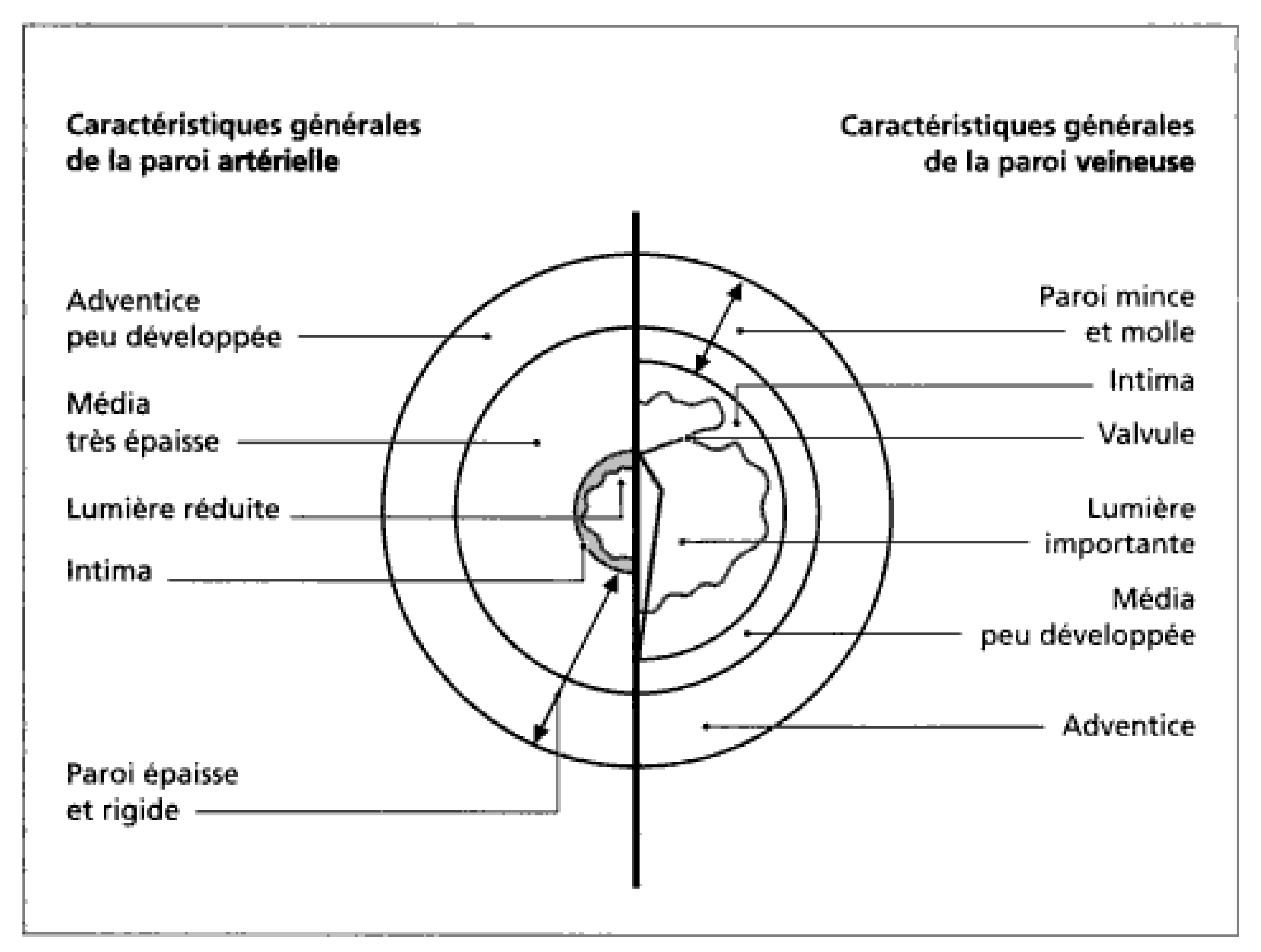
▸ Description comparative des artères et des veines

Les artères et les veines sont constituées de trois couches (tuniques) superposées dont les caractéristiques essentielles sont présentées dans le Tableau 13. ci-dessous et sur la Fig. 38 :

Couches (tuniques)	Artères	Veines
Adventice (tunique externe)	Reçoit l'innervation du système végétatif qui est responsable de l'activité musculaire de la média Commande les vaso-vasorum : petits vaisseaux nourrissant la paroi des artères et des veines	
	Constituée de fibres élastiques et de collagène	Couche épaisse riche en collagène
Média (tunique moyenne)	Constituée de fibres musculaires lisses et de fibres élastiques Permet la vasomotricité	
	Tunique très développée Grosses artères : riches en fibres élastiques Artérioles : surtout des fibres musculaires	Beaucoup moins développée Constituée surtout de collagène
Intima (tunique interne)	Constituée d'un endothélium Paroi étanche	
	Paroi lisse et continue	Présente des valvules, poches, replis de la paroi, surtout dans les veines des membres inférieurs qui contribuent au retour veineux

Tab. 13. **Caractéristiques des couches constituant les artères et les veines.**


Structure de la paroi des artères et des veines (coupes transversales).



▸ Circulation sanguine dans les artères

Le cœur expulse le sang contenu dans son oreillette gauche par l'aorte (70 mL ; PA = 130 mmHg). La pression dans les artères augmente, entraînant une vasodilatation. L'artère doit être élastique pour accepter ce volume de sang. Progressivement, l'aorte va reprendre sa taille initiale en transformant le débit cardiaque discontinu en débit artériel continu. Voilà pourquoi plus on s'approche du cœur, plus les artères, de gros calibre, sont riches en fibres élastiques, et plus on s'en éloigne, plus les artères, dont le calibre se restreint, sont constituées de fibres musculaires (artères musculaires et artérioles) qui maintiennent la pression sanguine constante.

L'opposition qu'exerce le calibre des vaisseaux à l'écoulement du sang porte le nom de *résistance périphérique*. C'est un facteur important dans le maintien de la pression artérielle. La résistance périphérique est modulable par la vasomotricité (capacité à modifier le calibre des vaisseaux).

La *vasomotricité* des artères musculaires et des artérioles est contrôlée par le système sympathique dont la stimulation entraîne une vasoconstriction. Le diamètre des vaisseaux s'adapte ainsi en fonction des besoins de chaque organe. Une activité physique importante s'accompagne d'une vasodilatation des artérioles musculaires et cutanées.

▸ Circulation sanguine dans les veines

Les veines permettent le retour du sang au cœur. La pression y étant moins forte (15 mmHg), elles sont de moindre calibre. Tous les capillaires sont drainés dans les veinules, les veinules dans les veines et toutes les veines se réunissent pour former deux troncs veineux, les veines caves inférieures et les veines caves supérieures (Fig. 39).

La progression du sang dans les veines est facilitée par plusieurs facteurs :

- les valvules veineuses : ces replis de l'intima, surtout présents dans les membres inférieurs, évitent le reflux du sang et aident ainsi à sa progression ;
- la lumière importante des veines réduit la résistance périphérique qui s'oppose à la circulation sanguine ;
- la contraction des muscles squelettiques adjacents assure un effet de pompe sur le flux sanguin (Fig. 40) ;
- les mouvements du diaphragme lors de la respiration contribuent également, par des variations de pression, à la remontée du sang veineux ;
- la fonction aspirante du cœur.

Capillaires

Les capillaires se situent entre les artérioles et les veinules. Ils sont le lieu des échanges gazeux et nutritionnels entre les tissus et le sang. Cela s'explique par deux caractéristiques :

- la finesse de la paroi des capillaires (de trois micromètres, elle est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales présentant de nombreux pores) oblige les hématies à circuler les unes derrières les autres, en s'affinant ;
- la circulation sanguine (microcirculation) y est très lente (8 mm/s). Elle est contrôlée à l'entrée du capillaire par des sphincters constitués de fibres musculaires lisses.

C'est également au niveau des capillaires que se forme la lymphe interstitielle.

Fonctionnement du système cardio-vasculaire

Par ses contractions, le cœur met le sang en mouvement. La contraction du myocarde est sous le contrôle du tissu nodal.

Fonctionnement du cœur : tissu nodal et cycle cardiaque

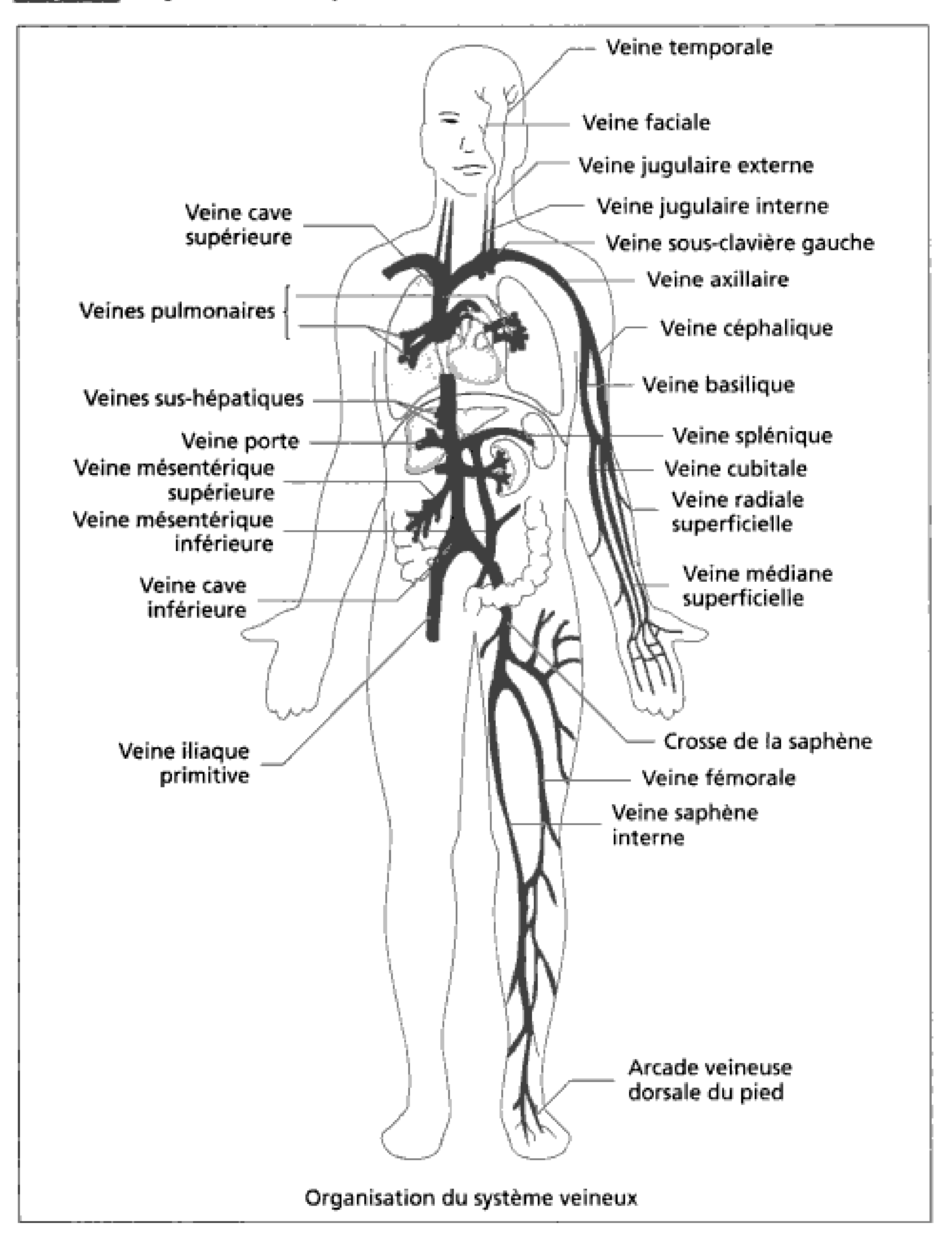
▸ Tissu nodal : l'automatisme cardiaque

Le cœur est le seul organe qui, une fois extrait du corps et plongé dans un liquide adéquat, continue de battre. Certaines cellules musculaires cardiaques ont la propriété de se dépolariser spontanément et rythmiquement. Ce phénomène est appelé : « automatisme cardiaque ». L'ensemble des cellules autoexcitables est nommé « tissu nodal » (Fig. 41).

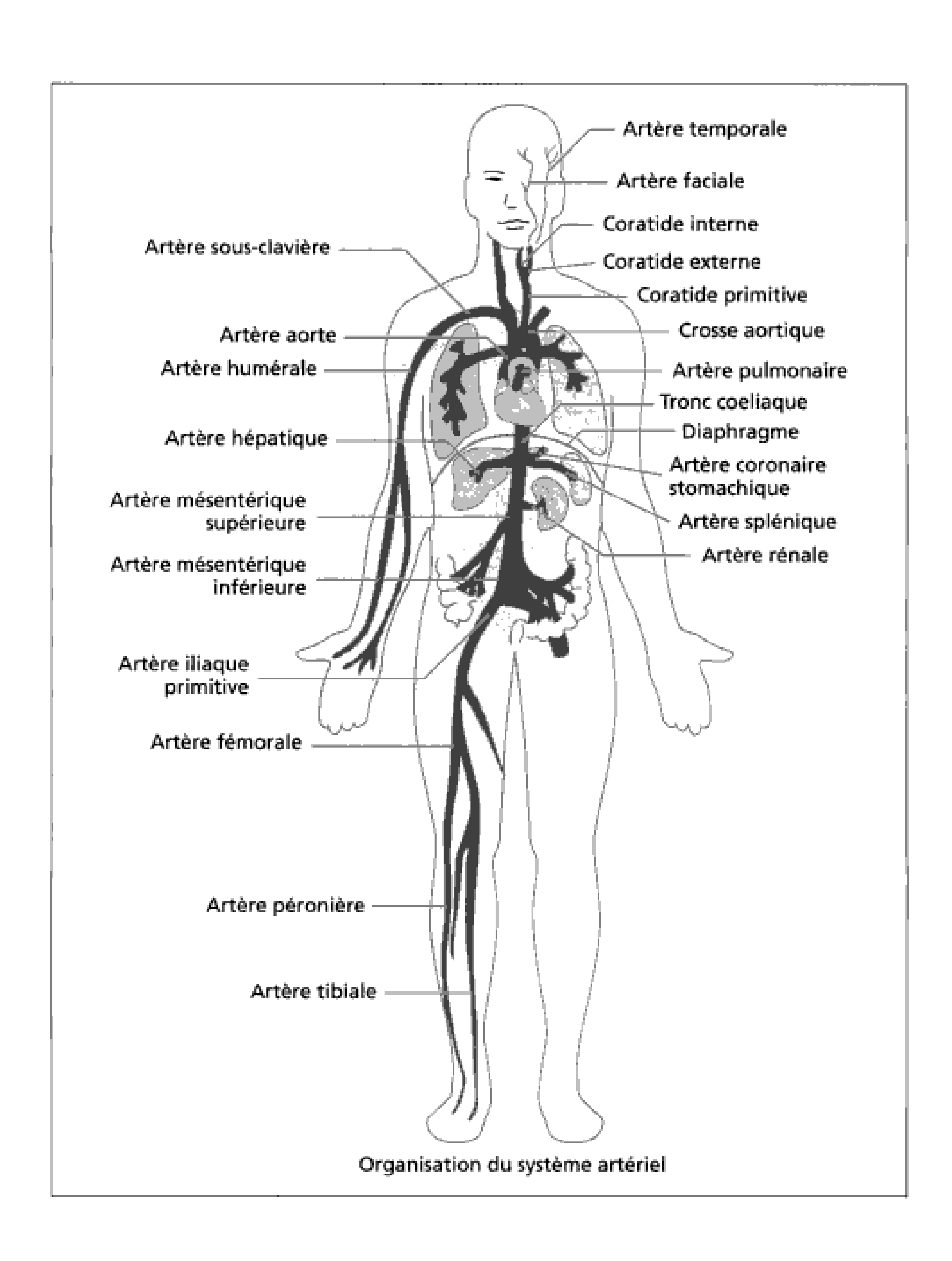
Deux amas de cellules contrôlent l'automatisme cardiaque :

- le *nœud sinusal* ou *nœud de Keith et Flack*. Il est situé dans la paroi de l'oreillette droite au point d'abouchement de la veine cave supérieure. Le nœud sinusal donne la fréquence de base du cœur (60 à 100 battements par minute). Cette fréquence est modulée en fonction des besoins en oxygène de l'organisme grâce au système nerveux autonome. En cas de dysfonctionnement, le relais est établi par :
- le *nœud septal* ou *nœud d'Aschoff-Tawara* ou *nœud auriculo-ventriculaire* : localisé dans la cloison interauriculaire, au-dessus de la valvule tricuspide. Son rythme est plus lent : 40 battements par minute.

Fig. 39. **Organisation des systèmes veineux et artériel.**



Organisation du système veineux



Organisation du système artériel

Fig. 40. **Effet de pompe par contraction musculaire.**

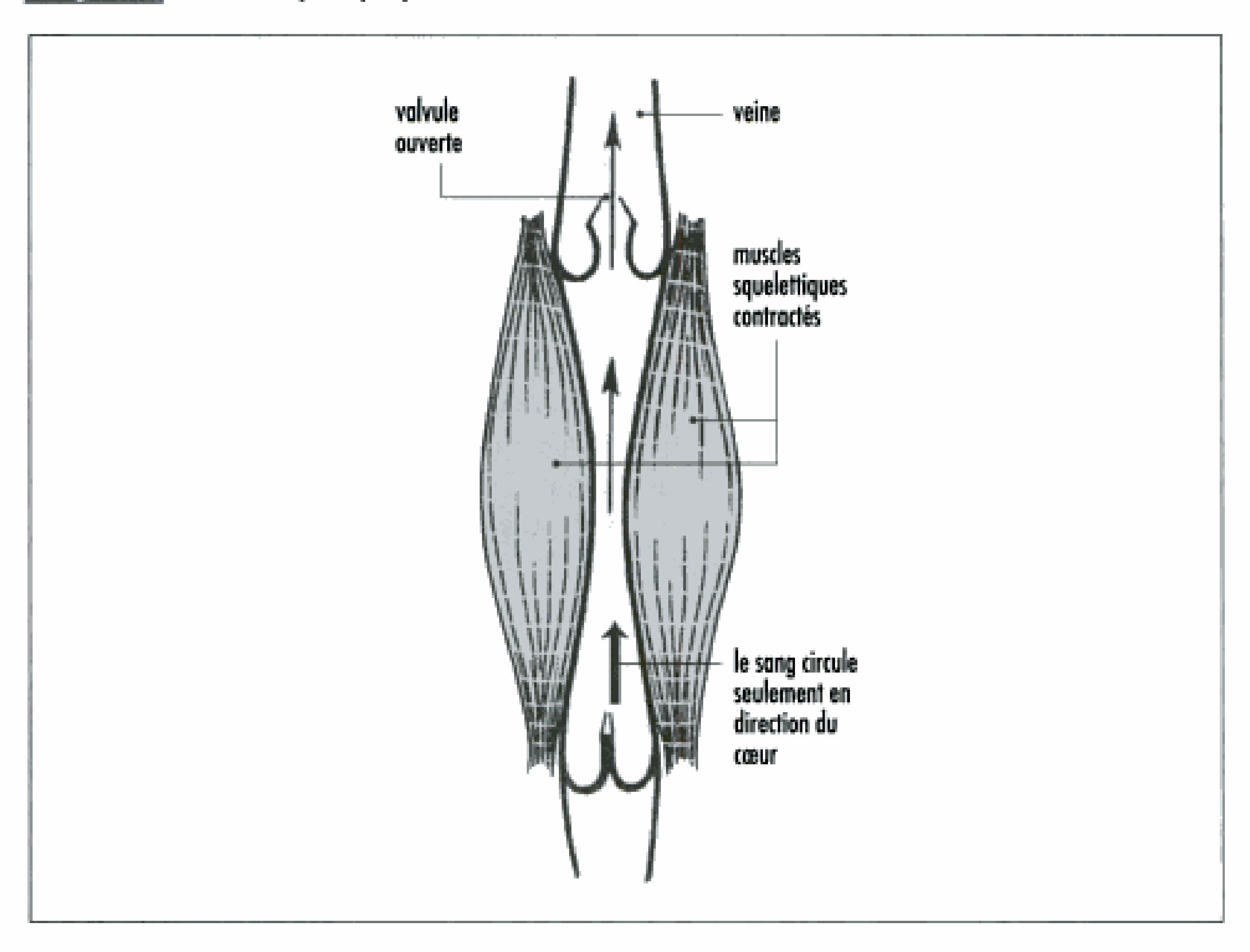
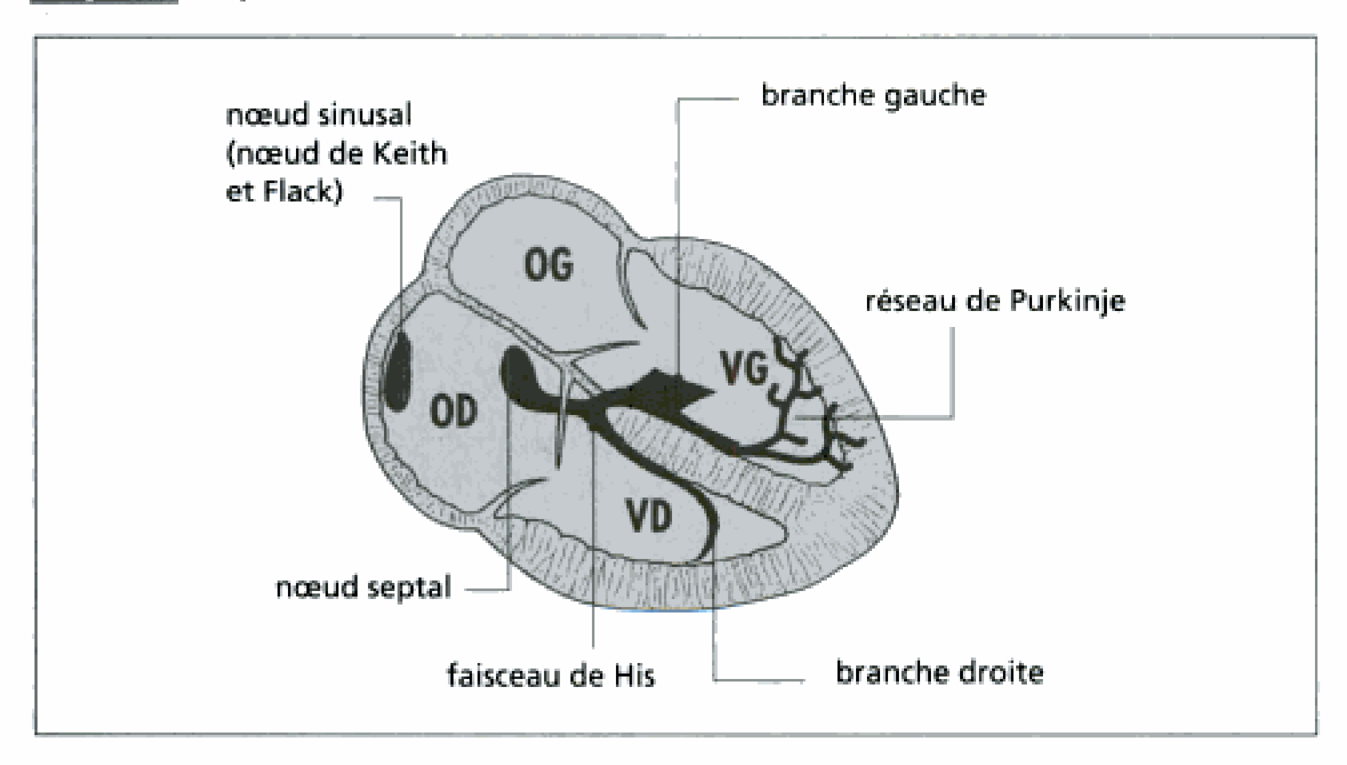


Fig. 41. **Répartition du tissu nodal.**



Partant du nœud sinusal, l'excitation se poursuit par le nœud septal et descend par le *faisceau de His* dans le septum interventriculaire. Le faisceau de His se divise en deux branches, puis se ramifie donnant le *réseau de Purkinje*. L'excitation diffuse à toute la paroi du ventricule, permettant la contraction des ventricules.

▸ Cycle cardiaque ou révolution cardiaque

L'hématie riche en O_2 quitte l'oreillette gauche par l'aorte et rejoint la circulation générale ou grande circulation (sang hématosé représenté conventionnellement en rouge). Les échanges gazeux sont effectués. Le sang riche en CO_2 (couleur conventionnelle bleue) revient par les veines caves jusqu'à l'oreillette droite.

Il passe dans le ventricule droit par l'ouverture de la valvule tricuspide. De là, l'hématie ira par l'artère pulmonaire au niveau des alvéoles pulmonaires pour hématoser le sang. Ce trajet aller-retour cœur-poumon correspond à la petite circulation. De nouveau chargée en O_2, l'hématie revient des poumons par les quatre veines pulmonaires dans l'oreillette gauche. À l'ouverture de la valvule mitrale, elle rejoint le ventricule gauche et recommence le cheminement.

La circulation sanguine n'est ainsi possible que par le fonctionnement cyclique du cœur que l'on nomme « cycle cardiaque » ou « révolution cardiaque ». Il s'agit d'une succession de contractions (*systoles*) et de relâchements (*diastoles*) du muscle cardiaque. On compte 70 à 80 révolutions par minute chez l'adulte au repos. Ce chiffre varie en fonction de l'âge, de l'activité physique, des besoins de l'organisme.

Un cycle dure 0,8 seconde : la systole 0,3 seconde et la diastole 0,5 seconde. Le cœur se reposant plus longtemps qu'il ne travaille, il est dit « infatigable ». Pendant cette période de repos, il ne peut être stimulé, le muscle cardiaque est non excitable.

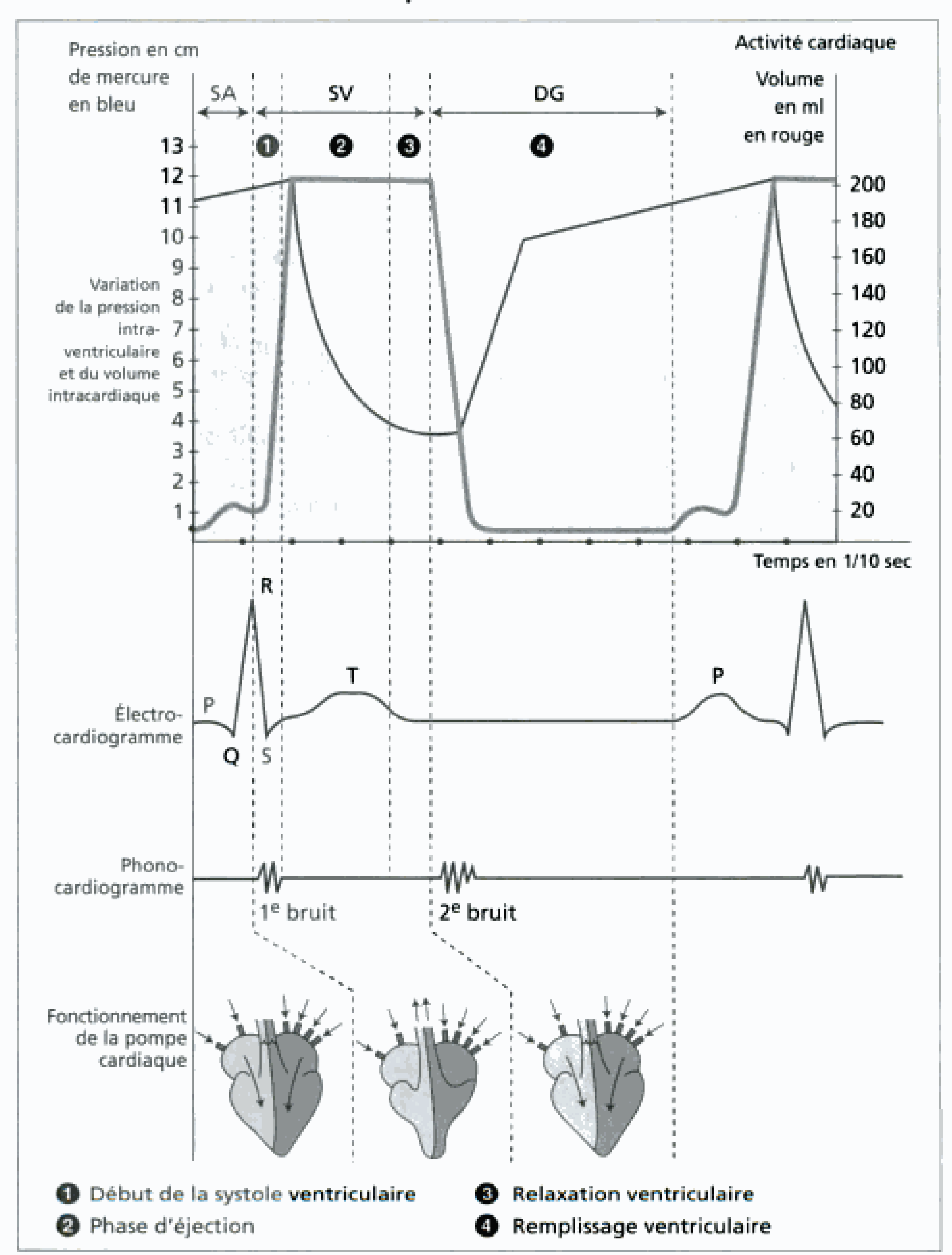
Un cycle comprend trois phases (fig. 42). Nous commencerons arbitrairement la description du cycle par :

- la *systole auriculaire* (SA) : lorsque la pression sanguine dans les oreillettes est supérieure à celle qui est dans les ventricules, les oreillettes se contractent, les valvules auriculo-ventriculaires s'ouvrent, une petite quantité de sang est éjectée dans les ventricules. Ces derniers sont alors remplis entièrement. Durée : environ 0,1 seconde ;
- la *systole ventriculaire* (SV) : une fois la pression ventriculaire supérieure à celle des oreillettes, les valvules auriculo-ventriculaires se referment en produisant un son : le premier bruit est long et sourd : « toum ». La pression ventriculaire étant alors supérieure à celle qui est dans les artères, les ventricules se contractent, les valvules sigmoïdes s'ouvrent, chassant le sang dans l'aorte et l'artère pulmonaire. Durée : environ 0,3 seconde.
  Chez l'adulte, 70 mL de sang sont ainsi éjectés toutes les 0,8 seconde. Cela représente un débit cardiaque de cinq litres environ, soit presque la volémie !

> Débit cardiaque : volume d'éjection systolique (70 mL) × fréquence cardiaque (72 battements/min).

- la *diastole ventriculaire* (DV) : lorsque la pression dans les ventricules redevient inférieure à celle des artères, les valvules sigmoïdes se referment. C'est le deuxième bruit, court et sec : « toc » ou « ta ». La pression dans le cœur est faible, les oreillettes se remplissent passivement de sang, ainsi que les ventricules. C'est la phase de repos du cœur. Ce remplissage passif prépare la révolution suivante. Quand la pression dans les oreillettes sera supérieure à celle des ventricules, commencera un nouveau cycle, avec une nouvelle systole auriculaire. Alors que pendant les systoles, la circulation sanguine est faible dans les coronaires, là, l'irrigation cardiaque est très importante. Durée : 0,5 seconde.

Fig. 42. **Mises en parallèle des courbes de pression intraventriculaire, de volume intracardiaque, du tracé électrocardiographie et de la révolution cardiaque.**



▸ Électrocardiogramme (ECG)

L'électrocardiogramme est un examen mesurant l'activité électrique du cœur. Le courant électrique de faible niveau créé par le tissu nodal se perçoit grâce à des électrodes. On obtient un tracé avec trois ondes :

- onde P due à la dépolarisation des oreillettes ;
- onde QRS : dépolarisation des ventricules. Arrive entre 0,12 et 0,2 seconde après l'onde P ;
- onde T : repolarisation des ventricules.

L'ECG renseigne sur l'état du muscle cardiaque. Il est réalisé au repos ou à l'effort (course sur un tapis roulant ou en pratiquant du vélo). L'ECG-Holter enregistre pendant 24 heures l'activité cardiaque en ambulatoire.

L'ECG permet de détecter les troubles du rythme, les infarctus (zone électriquement muette), l'angine de poitrine, les souffles au cœur (les valvules se referment mal, un peu de sang reflue).

Régulation de l'activité cardiaque

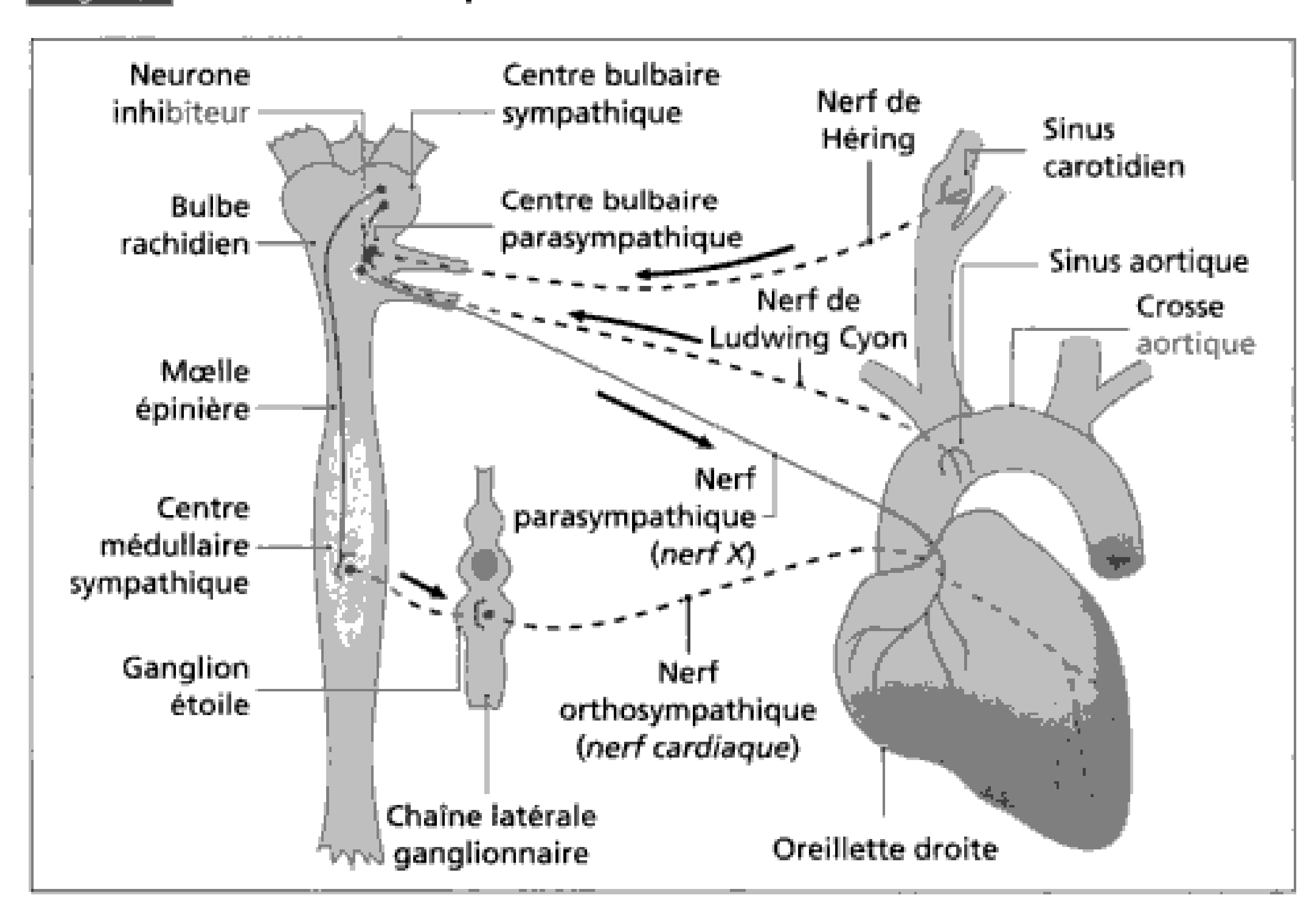
▸ Régulation nerveuse

Bien que muni d'un automatisme cardiaque, le cœur adapte son fonctionnement aux besoins de l'organisme. C'est le rôle du système nerveux autonome par l'intermédiaire de deux nerfs :

- nerf vague (nerf X) : le système parasympathique exerce un effet prédominant. Il agit par une action cardiomodératrice, en diminuant la force de contraction et la fréquence cardiaque ;
- nerf cardiaque : il agit par l'intermédiaire du système sympathique, en accélérant le cœur : action cardioaccélératrice.

Les barorécepteurs sont les points de départ de l'information des centres nerveux (*voir* Fig. 43, la régulation de la pression artérielle).

Fig. 43 **Innervation cardiaque.**



▸ Régulation hormonale

Trois hormones, par leur action, modifient le fonctionnement cardiaque :

- l'adrénaline : sécrétée en cas de stress, elle va renforcer la stimulation sympathique ;
- l'ADH (hormone antidiurétique) et l'aldostérone, en modifiant la volémie, élèvent la pression artérielle. Les adaptations de la fréquence cardiaque permettront de limiter ces variations.

Terminologie

Voici quelques définitions de termes utilisés pour décrire le fonctionnement cardiaque :

- *bradycardie* : rythme cardiaque en dessous de la normale ;
- *tachycardie* : rythme cardiaque au-dessus de la normale ;
- *bathmotrope* : action sur l'excitabilité du myocarde ;
- *bathmotrope* négatif : diminution de l'excitabilité du myocarde ;
- *chronotrope* : action sur la fréquence cardiaque ;
- *chronotrope* négatif : diminution de la fréquence cardiaque ;
- *dromotrope* : action sur la conduction cardiaque au niveau du faisceau de His ;
- *dromotrope* négatif : diminution de la conductibilité cardiaque au niveau du faisceau de His ;
- *effet inotrope* : action sur la force de contraction du myocarde ;
- *effet inotrope positif* : augmente la force de la contraction du myocarde.

Pression artérielle

▸Définition

Le cœur éjecte le sang sous pression dans le système vasculaire qui est un circuit fermé. On nomme « pression artérielle » ou « tension artérielle » ou « pression sanguine » la force que le sang exerce sur les parois des artères.

Dans le cadre de l'homéostasie, cette pression doit être stable. C'est le travail des artères et des veines que de réguler les variations de pression.

On distingue cependant deux pressions artérielles différentes :

- la *pression systolique* : pression maximale atteinte lors de l'éjection ventriculaire. Sa valeur normale chez l'adulte est environ de 130 mmHg ;
- la *pression diastolique* : pression minimale atteinte lors de la diastole. Sa valeur normale chez l'adulte est environ de 70 mmHg.

Le pouls (pulsations artérielles) que l'on peut percevoir au niveau du poignet, de la cheville, du cou, correspond à la différence de pression entre ces deux valeurs.

▸Facteurs de variation de la pression artérielle

La pression artérielle varie en fonction du débit cardiaque et de la résistance périphérique :

- le *débit cardiaque* varie en fonction de la fréquence (plus la fréquence est élevée, plus le débit est important) et du volume d'éjection (importance du retour veineux) ;
- la *résistance périphérique* dépend de la volémie et du calibre des vaisseaux :
  - le diamètre des canalisations influe aussi sur la pression : plus le diamètre est faible, plus la pression sera importante. Les vaisseaux étant élastiques, la régulation de leur diamètre contribue à la régulation de la pression artérielle ;
  - la volémie : plus le volume de sang est important, plus la pression est élevée.

La vasomotricité permet de réguler la pression. Par exemple :

- lors d'une hémorragie, le premier phénomène physiologique constaté est une vasoconstriction ;
- en cas de rétention sodée et d'élévation de la volémie, les vaisseaux vont se dilater pour compenser l'augmentation de la pression artérielle

▸Régulation nerveuse de la pression artérielle

En plus de ces facteurs de variations, il existe des mécanismes réflexes de contrôle de la pression artérielle.

À plusieurs endroits dans le corps, existent des *barorécepteurs* : ce sont des récepteurs sensibles aux variations de la pression artérielle. Ils sont situés au niveau des carotides, de la crosse de l'aorte ainsi qu'au niveau de toutes les grosses artères, des veines, c'est-à-dire partout où des variations importantes seraient néfastes au fonctionnement de l'organisme.

Les informations concernant des variations de pression anormales partent depuis ces récepteurs par des nerfs sensitifs afférents (nerf de Ludwig-Cyon pour le barorécepteur au niveau de la crosse aortique ; nerf de Hering pour le sinus carotidien). Parvenue au centre bulbaire de contrôle de la pression artérielle, la réponse est conduite par les nerfs efférents moteurs du système sympathique ou du système parasympathique selon la correction à effectuer. Cette modification touche le fonctionnement cardiaque ainsi que le calibre des vaisseaux. Le nerf X ou pneumogastrique, nerf mixte, intervient dans la régulation de la pression artérielle, aussi bien sur le cœur que sur les vaisseaux (*voir chapitre* « Système nerveux »).

Une augmentation de la pression artérielle mène à une diminution du débit cardiaque et de la résistance périphérique par une vasodilatation.

CHAPITRE 9

Milieu intérieur et sang

Tissu sanguin

Le sang est un tissu conjonctif liquide, visqueux, de couleur rouge. De pH légèrement alcalin (7,4), il est constitué de cellules sanguines, encore appelées « éléments figurés », véhiculées par un liquide complexe, le « plasma ». Le volume sanguin représente 8 % du poids du corps, il est de cinq à six litres chez un homme et de quatre à cinq litres chez une femme.

Nous allons en présenter successivement les différentes cellules, leur origine, leur structure et leur fonction. Nous présenterons également le plasma liquide, complexe chargé de nutriments de médiateurs chimiques, de produits de déchets, etc.

Pour terminer ce chapitre, nous présenterons les valeurs biologiques les plus fréquemment déterminées pour aider au diagnostic ou en surveillance de traitement.

Cellules sanguines

Bien que les éléments figurés du sang soient fabriqués dans la moelle rouge (moelle osseuse des os plats et des os longs), ils sont issus de deux grandes lignées cellulaires :

- lignée myéloïde : globules rouges, plaquettes, monocytes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles ;
- lignée lymphoïde : lymphocytes.

L'origine des éléments figurés permet de comprendre les deux catégories de leucémies connues : leucémie myéloïde et leucémie lymphoïde (lymphomes).

▸ Principaux éléments figurés du sang

Les différentes catégories de cellules sanguines, leur numération, leur lieu d'élaboration et leurs principales fonctions sont présentés dans le Tableau 14.

Nom		Numération (/mm³)	Taille (micron) et caractéristique	Durée de vie moyenne	Fonction
Origine : cellules myéloïdes					
Globules rouges = érythrocytes = hématies		5 000 000	7 microns Cellule anucléée	120 jours	Transport de l'oxygène et du CO_2 grâce à l'hémoglobine
Plaquettes = thrombocytes		200 000 à 400 000	3,5 microns Cellule anucléée	10 jours	Rôle dans l'hémostase (coagulation)
Leucocytes 4 000 à 10 000	Monocytes	200 à 8 000 2-8 %	15 à 25 microns Cellule mononucléée	Une fois dans les tissus, se transforme en macrophage	Phagocytose Rôle dans les infections virales et parasitaires
	Polynucléaires neutrophiles	2 000 à 7 500 40-75 %	10 à 11 microns Cellules polynucléées	12 heures dans le sang, puis pénètrent dans les tissus pour phagocyter	Fonction de défense : réactions non spécifiques du système immunitaire (voir partie « Immunologie ») Neutrophiles : phagocytose de corps étranger (bactéries) ; états inflammatoires ; infarctus du myocarde Éosinophiles : impliqués dans les réactions allergiques et parasitaires Basophiles : rôle mal défini
	Polynucléaires éosinophiles	100 à 400 1-4 %		2 à 3 jours	
	Polynucléaires basophiles	0 à 150 0-1 %			
Origine : cellules lymphoïdes					
Leucocytes	Lymphocytes T (maturation dans le thymus) Lymphocytes B (maturation dans la moelle osseuse)	1 500 à 4 000 20-45 %	6 à 12 microns		Fonction de défense : réactions spécifiques du système immunitaire (*voir partie* « Immunologie »)

Tab. 14. **Les différentes catégories de cellules sanguines.**

▸ Hématies, hémoglobine et groupes sanguins

Les hématies sont des cellules anucléées dont le principal rôle est de transporter l'hémoglobine, métalloprotéine contribuant aux échanges gazeux.

▹ *Érythropoïèse*

L'ensemble des phénomènes aboutissant à la fabrication des globules rouges se nomme « érythropoïèse ». Cette dernière est régulée par une hormone sécrétée par les cellules spécifiques du rein, l'érythropoïétine (EPO). Elle agit sur la moelle osseuse en stimulant la maturation et la prolifération des érythrocytes. Toute carence en cette hormone provoque une anémie.

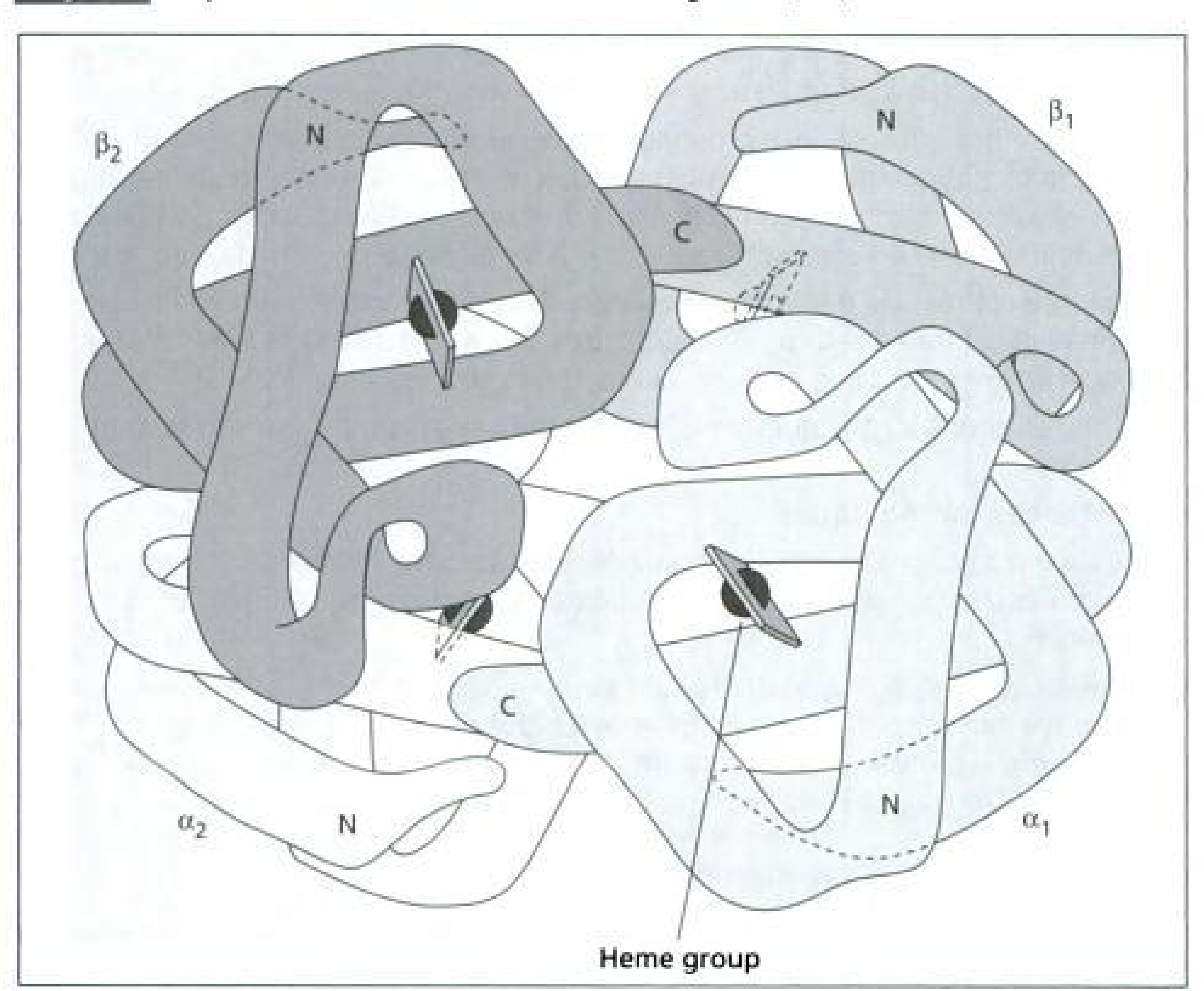
Les hématies et l'hémoglobine seront détruites par le foie. La bilirubine qui en résulte sera responsable, après métabolisme, de la coloration des selles. Seul le fer constitutif de l'hémoglobine est en partie recyclé par l'organisme.

Différents facteurs peuvent influencer l'érythropoïèse : le fer (fixe l'oxygène), les vitamines C, B9 et B12 et les oligo-éléments comme le cuivre, le cobalt. Ces substances sont fréquemment conseillées pour lutter contre les anémies.

▹ *Hémoglobine*

Les hématies contiennent un pigment responsable du transport de l'O_2, du CO_2 ainsi que du CO. C'est l'hémoglobine (Hb) (Fig. 44.).

Fig. 44. **Représentation schématisée de l'hémoglobine (Hb).**



L'hémoglobine est une grosse protéine (64 500 daltons) composée de quatre chaînes peptidiques (deux chaînes alpha et deux chaînes bêta) auxquelles se trouvent attachés quatre atomes de fer, chacun étant situé au centre d'un complexe organique appelé « hème ». Le sang contient normalement 15 à 16 g d'hémoglobine pour 100 mL.

L'hémoglobine va fixer l'O_2 au niveau des poumons pour le libérer dans les tissus. Là, elle se charge en CO_2 produit par les cellules pour permettre son élimination pulmonaire. Le CO_2 est également transporté sous forme dissoute et sous forme d'acide carbonique H_2CO_3 (*voir chapitre* « Appareil respiratoire »).

$$\text{Carbhémoglobine} \rightleftharpoons \text{Hémoglobine} \rightleftharpoons \text{Oxyhémoglobine}$$

Certains facteurs favorisent la libération de l'O_2 : pression partielle en CO_2 élevée ; pression partielle en O_2 faible ; température élevée (exercice physique, fièvre) ; baisse du pH.

▹ ***Groupes sanguins***

Les hématies présentent à leur surface des antigènes déterminés génétiquement nommés « agglutinogènes ». Ce sont le système ABO et le système rhésus qui déterminent les groupes sanguins.

La présence d'un agglutinogène à la surface d'un érythrocyte lui confère l'appartenance au groupe sanguin : le groupe A possède l'agglutinine A ; le groupe B, la B ; le groupe AB, l'agglutinine A et la B et le groupe O ne possède aucun des deux agglutinogènes (*voir partie* « Immunologie »).

Le rhésus positif possède le facteur D.

Plasma

Le plasma correspond à la phase liquide du sang, dans laquelle circulent les éléments figurés du sang. Il est obtenu par centrifugation du sang : les cellules sanguines sont récoltées dans le culot, le plasma surnage. Composé à 90 % d'eau, ce liquide jaune contient en son sein de nombreuses substances organiques et inorganiques.

C'est la présence, en certaines proportions, de ces substances dans l'eau qui définit la pression osmotique du sang. Toute variation de l'osmolarité provoque des perturbations physiologiques. Elle est normalement voisine de 300 mOsm/L, soit une pression osmotique de 7,65 atmosphères, valeur proche d'une solution de NaCl à 9 g/L.

L'osmolarité est régulée par la sensation de soif. La déshydratation ou, à l'inverse, une ingestion importante d'eau (plus de cinq litres en un laps de temps très court) modifient la pression osmotique menant à la mort des cellules sanguines.

Nous présenterons ici quelques-unes des substances présentes dans le plasma.

▸ Substances inorganiques

Les sels minéraux ainsi que de nombreux déchets du métabolisme cellulaire sont véhiculés dans le plasma : pour une description des sels minéraux, se reporter à la *partie* « Biochimie ».

Les métabolites les plus importants sont l'acide urique (50 mg/L ; l'uricémie permet de surveiller l'arthrite microcristalline et la lithiase rénale), l'urée (0,34 g/L), la créatinine (50 mg/L ; substance utilisée pour surveiller la filtration glomérulaire) et la bilirubine (10 g/L).

▸ Substances organiques

Le plasma contient de nombreuses hormones et vitamines. Cependant, les dosages sanguins montrent qu'elles ne sont présentes qu'en faible quantité par rapport à d'autres substances présentées ci-après.

▹ ***Lipides***

Le sang permet le transport des triglycérides et du cholestérol grâce à des transporteurs-micelles, les lipoprotéines HDL, LDL, VLDL.

Les valeurs biologiques de ces constituants sont présentées dans le *paragraphe ci-après* « Dosages biologiques les plus fréquents ».

▹ ***Glucides***

Le glucose est soluble dans le plasma. Sa concentration sanguine est nommée « glycémie ». Elle se détermine à jeun ou en postprandial.

▹ ***Protéines***

Les protéines peuvent être séparées biologiquement par électrophorèse (*voir partie* « Biochimie »). Trois familles de protéines sont majoritaires :
- les *albumines* (42 g/L) : rôle dans la distribution plasmatique des principes actifs (*voir partie* « Pharmacologie », *chapitre* « Pharmacologie générale ») ; rôle dans le maintien de la pression osmotique du sang ;
- les *globulines* (24 g/L) : rôle immunologique (anticorps) entre autres ;
- le *fibrinogène* (24 g/L) : rôle dans l'hémostase.

Différentes fonctions du sang, homéostasie

Maintenant que nous avons décrit la constitution du sang, nous pouvons plus précisément rappeler ses différentes fonctions :
- transport des gaz : apport de l'O_2 et élimination du CO_2 ;
- apports nutritionnels : les nutriments sont transportés par le sang jusqu'aux sites de leur utilisation ou de leur stockage ;
- évacuation des déchets organiques et minéraux produits par le métabolisme cellulaire ;
- transport des hormones ;
- maintien de la pression artérielle, de la conscience et de la température par une volémie suffisante.

Pour que notre corps fonctionne correctement, la composition du sang doit rester constante. C'est la notion d'*homéostasie*. L'organisme s'adapte aux conditions extérieures pour conserver son fonctionnement. Un exemple peut être donné par l'apparition de la « chair de poule » qui vise à relever la température corporelle : les muscles piloérecteurs de la peau se contractent, libérant une énergie qui réchauffe le corps.

Il est important que la composition sanguine soit maintenue et que le sang circule dans son compartiment (cœur et vaisseaux). Les deux paragraphes suivants traiteront des constantes sanguines et de l'hémostase.

Dosages biologiques les plus fréquents

Dans ce paragraphe, nous définirons brièvement les dosages sanguins les plus fréquemment réalisés pour mesurer le fonctionnement du tissu sanguin. Ces dosages sont réalisés sur le plasma.

Numération formule sanguine (NFS) = hémogramme (*voir supra* Tableau 15.).

		Définition	Valeur (unités du système international)	Intérêts thérapeutiques
		Numération formule sanguine		
Vitesse de sédimentation (VS)			5 mm à la première heure 10 mm à la deuxième heure	État inflammatoire
Hémoglobine (Hb)			H : 13-18 g/100 mL F : 12-14 g/100 mL	Anémie
Hématocrite (Ht)		Rapport du volume globulaire au volume sanguin. Total exprimé en pourcentage	H : 40-52 % F : 37-46 %	
Volume globulaire moyen (VGM)		Hématocrite/nombre d'hématies	80 à 95 μ^3	
Protéine C réactive			< 10 mg/L	État inflammatoire
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)		Concentration d'hémoglobine dans la masse érythrocytaire (H × 100)/Ht	30 à 34 g/dL	Anémie
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)		Hb/nombre d'hématies	28 à 32 pg	Valeur augmentée dans les anémies macrocytaires ; diminuée dans les anémies microcytaires
		Ionogramme		
		Sanguin		**Urinaire**
Ion potassium (K^+)	3,8-5 mmol/L	146-192 mg/L	26-128 mmol/24 h	1-5 g/24 h
Ion sodium (Na^+)	136-146 mmol/L	3,1-3,35 g/L	43-217 mmol/24 h	1-5 g/24 h
Ion magnésium (Mg^{2+})	0,75-0,86 mmol/L	18,3-24 mg/L	4,1-8,2 mmol/24 h	0,10-0,2 g/24 h
Ion calcium (Ca^{2+})	2,25-2,6 mmol/L	90-104 mg/L	3,75-6,2 mmol/24 h	0,15-0,25 g/24 h
Ion chlorure (Cl^-)	98-106 mmol/L	3,5-3,75 g/L	169-254 mmol/24 h	6-9 g/24 h
Ion bicarbonate (HCO_3^-)		Dosage sanguin : 22-29 mmol/L		

	Définition	Valeur (unités du système international)	Intérêts thérapeutiques
Bilan ferrique sanguin			
	Sanguin	**Urinaire**	
Fer	F : 9-30 µmol/L H : 12-30 µmol/L	0,5-1,6 mg/L 0,6-1,6 mg/L	
Bilan glucidique			
Glycémie à jeun	3,7-5 mmol/L	0,7-0,9 g/L	Diabète de type 1 et 2
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	< 6 %		Surveillance de l'équilibre glycémique
Glycosurie		0,01 g/L	
Corps cétoniques	< 0,03 g/L (sang)	< 0,5 g/L (urines)	
Bilan lipidique			
Triglycérides	0,55-1,48 mmol/L	0,5-1,3 g/L	Évaluation des risques athérogènes Prévention des accidents cardio-vasculaires
Cholestérol total	< 5,68 mmol/L	< 2,2 g/L	
HDL-cholestérol	F : 1,3-1,6 mmol/L H : 1-1,3 mmol/L	0,5-0,6 g/L 0,4-0,5 g/L	
LDL-cholestérol	< 4,2 mmol/L	< 1,6 g/L	
Cholestérol total/HDL-cholestérol	< 4,8		
Bilan rénal			
Créatinine	F : 50-100 µmol/L 5,65-11,1 mg/L H : 65-120 µmol/L 7,35-13,5 mg/L	F : 8-16 mmol/24 h H : 9-18 mmol/24 h	
Urée	2,5-7,5 mmol/L	0,15-0,45 g/L	
Acide urique	F : 0,15-0,4 mmol/L H : 0,2-0,4 mmol/L	1,5-4,5 mmol/24 h	
Protéinémie	63-80 g/L		
Clairance de la créatinine	120 mL/min		Insuffisance rénale
Bilan hépatique			
Transaminases	ALAT < 40 UI/L ASAT < 35 UI/L		Hépatites, maladies infectieuses, etc.
Gamma-glutamyl-transférases (gamma GT)	< 35 UI/L		

	Définition	Valeur (unités du système international)	Intérêts thérapeutiques
	Surveillance thérapeutique		
Rapport normalisé international (INR)	3 (*voir infra paragraphe* « Hémostase »)		Anticoagulants
CPK musculaire	< 150 UI/L		Hypolipidémiants Infarctus du myocarde

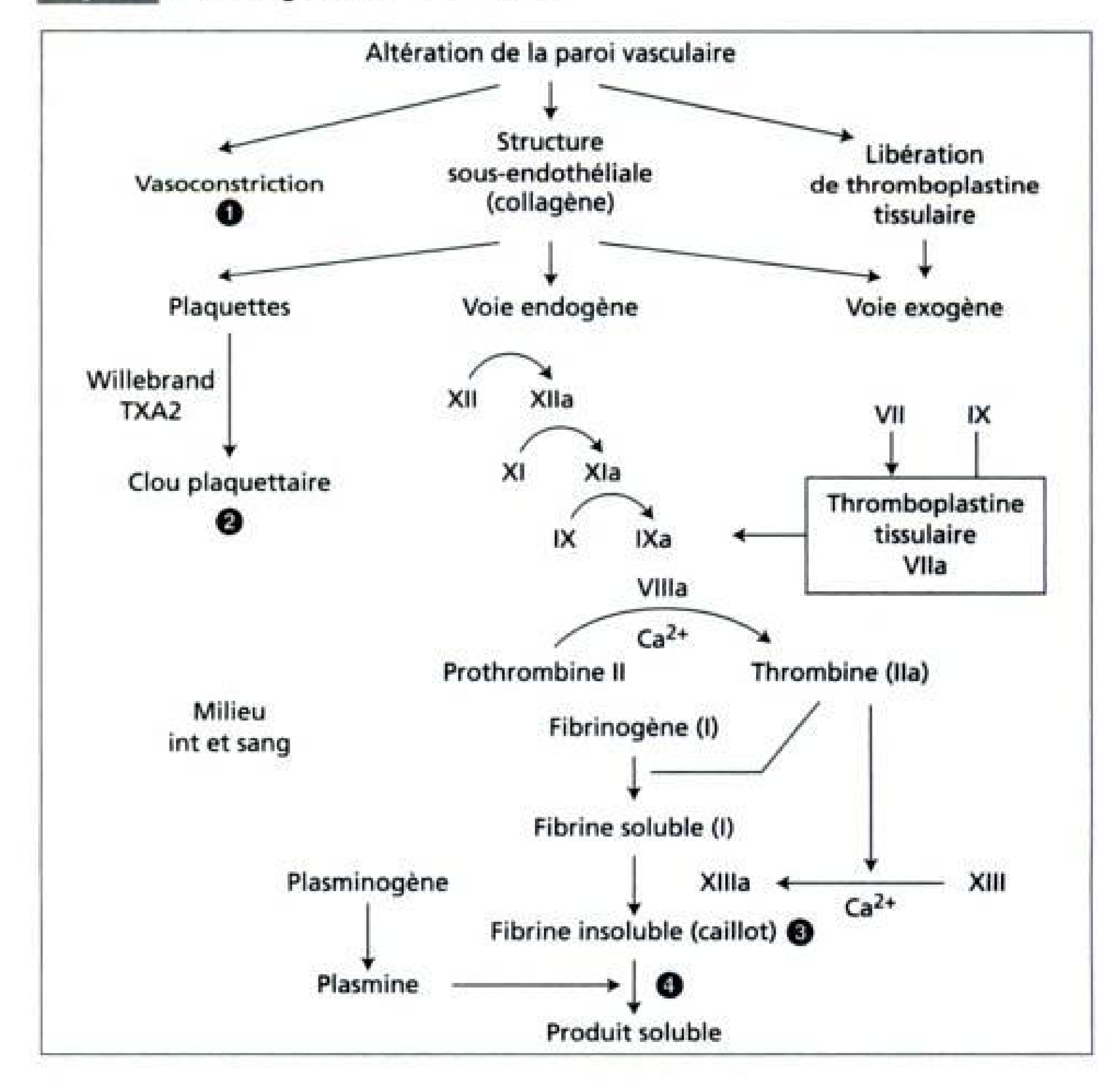
Tab. 15. **Constantes biologiques les plus fréquemment rencontrées à l'officine.**

Hémostase

▸ Description de l'hémostase

L'hémostase correspond à l'ensemble des événements qui ont pour but de réparer une coupure d'un vaisseau sanguin. L'organisme ne peut se permettre de perdre beaucoup de sang. Il faut que l'hémostase se fasse rapidement et avec le moins de perte sanguine possible.

Fig. 45. **Schéma général de l'hémostase.**



L'hémostase s'effectue en quatre étapes. Les trois premières se succèdent rapidement (Fig. 45.) :

▹ *Vasoconstriction = spasme vasculaire = phase vasculaire* ❶

Le vaisseau se contracte pour limiter la perte de sang.

▹ *Hémostase primaire = agrégation plaquettaire = formation du clou plaquettaire* ❷

Lorsqu'il y a rupture des parois des vaisseaux, le collagène contenu dans le tissu conjonctif sous-endothélial est mis à jour. C'est le signal qui permet aux plaquettes d'adhérer à ces parois, de s'y étaler, comblant la blessure comme des sacs de sable peuvent boucher une brèche dans un mur. Sous l'influence de certaines substances qu'elles produisent (le thromboxane A_2 [TXA_2]) ou qui sont produites par l'hémostase secondaire (thrombine), les thrombocytes activent les plaquettes avoisinantes et s'agglomèrent au niveau de la lésion en formant un bouchon : le « clou plaquettaire ». Cette étape, rapide, limite encore la perte de sang et permet à l'hémostase secondaire de se poursuivre.

▹ *Hémostase secondaire = coagulation (formation du caillot)* ❸

Le colmatage précédent est renforcé par la formation d'un caillot qui assure l'hémostase définitive. C'est là qu'interviennent les différents facteurs de la coagulation (I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII et XIII, ainsi que le facteur de von Willebrand). Ils fonctionnent à la façon de dominos, dans une réaction en chaîne. C'est ce que l'on appelle les « réactions en cascade de la coagulation ».

L'hémostase secondaire comporte trois étapes essentielles :

- la formation de la thromboplastine : elle se met en place dès l'agrégation plaquettaire et peut être réalisée par deux voies :
  - la voie endogène : résultat de l'activation successive d'une dizaine de facteurs présents dans le sang, en présence de Ca^{2+} ;
  - la voie exogène : la thromboplastine tissulaire est libérée par les différents tissus lésés ;
- la formation de thrombine. La *prothrombine* (facteur II) inactive est une glycoprotéine du plasma synthétisée par le foie grâce à la vitamine K. La thromboplastine la transforme en *thrombine* (facteur IIa) en présence de Ca^{2+} et d'accélérateurs plasmatiques ;
- la formation de fibrine : en présence de thrombine, le *fibrinogène* (facteur I), protéine soluble du plasma, se transforme en *fibrine insoluble* qui précipite en emprisonnant les éléments figurés du sang. Ainsi se forme le *caillot* qui renforce le clou plaquettaire d'autant que, après un certain délai, cette agrégation plaquettaire se rétracte.

Le caillot consolide l'hémostase permettant la cicatrisation tissulaire du vaisseau sanguin.

Une fois la réparation tissulaire effectuée, il faut supprimer le caillot qui diminue la lumière du vaisseau, limitant la circulation sanguine et présentant un risque thromboembolique.

▹ *Fibrinolyse = cicatrisation* ❹

Environ trois jours après le colmatage de la brèche, l'élimination du caillot commence. Le *plasminogène*, grosse molécule protéique synthétisée par le foie, est transformé par des activateurs tissulaires et plasmatiques en *plasmine*, enzyme qui dégrade la fibrine en produits solubles (Fig. 45.).

▸ Surveillance biologique de l'hémostase

Les dosages biologiques de certains facteurs de la coagulation sont nécessaires dans certaines situations : risque hémorragique ou risque de maladies thromboemboliques.

Les valeurs le plus souvent définies sont :

- le temps de Quick = taux de prothrombine (TP) ;
- l'*international normalized ratio* (INR) ;
- le temps de thrombine (TT).

▹ *Temps de Quick = taux de prothrombine (TP)*

Il s'agit d'un test de la coagulation qui explore les facteurs plasmatiques de la voie extrinsèque de la coagulation : les facteurs II, V, VII, X et le fibrinogène sont concernés. En pratique, le temps de coagulation à 37 °C du plasma en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium est mesuré. Le temps obtenu est transformé en pourcentage d'activité par rapport à la normale.

Ses valeurs normales sont : 80-100 %.

Cette valeur est déterminée pour la surveillance biologique d'un traitement par les anticoagulants oraux (antivitamine K). Cela permet d'adapter la dose d'AVK à chaque patient afin d'obtenir la meilleure efficacité thérapeutique avec un minimum de risque hémorragique. Le TP peut varier selon le réactif (la thromboplastine) utilisé. Le calcul de l'INR permet de faire disparaître ces variations. Il est donc souvent privilégié.

▹ *International normalized ratio (INR)*

Ce calcul a été mis au point afin de standardiser la valeur du taux de prothrombine. Il s'agit d'effectuer le rapport suivant :

$$INR = \frac{\text{Temps de Quick malade}^{ISI}}{\text{Temps de Quick témoin}}$$

ISI : index de sensibilité international caractéristique de la thromboplastine utilisée.

Dans le cas d'un suivi de traitement par des anticoagulants, la valeur d'INR ou du taux de prothrombine recherchée varie selon le but thérapeutique recherché. Ces valeurs sont indiquées dans le *tableau* ci-dessous :

Indications	TP %	INR
Prévention ou traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires	30-40	2-3
Embolies pulmonaires récidivantes, prothèses cardiaques, greffes	20-30	3-4,5

Tab. 16. **Valeur du taux de prothrombine (TP) et de *l'international normalized ratio* (INR).**

▹ *Temps de thrombine (TT)*

C'est le test principal de la formation de la fibrine. On mesure le temps de coagulation du plasma en présence d'une quantité standard de thrombine. Sa valeur normale est inférieure ou égale à 22 secondes.

Un allongement témoigne d'un temps de saignement plus long. Les causes peuvent être multiples : présence d'héparine dans le plasma, syndromes inflammatoires, cirrhoses, etc.

Lymphe

La lymphe correspond à un liquide obtenu par transsudation du plasma et des leucocytes au niveau des capillaires. Elle est constituée de :

- la *lymphe interstitielle* dans laquelle baignent les cellules de l'organisme. Cela maintient l'osmolarité et constitue une réserve de plasma en cas d'hémorragie ;
- la *lymphe canalisée* (Fig. 46) : la lymphe circule dans les vaisseaux lymphatiques, permet le transfert des nutriments et des déchets et participe aux défenses immunitaires.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. Légendez la figure ci-dessous.



Fig. 46 **Schéma du système lymphatique.**

1
2
3
4
5
6
7

Voir réponses en fin de partie.

Composition de la lymphe

Ce liquide est de composition semblable à celle du sang. Il est cependant moins riche en protéines, mais plus dense en déchets métaboliques et en leucocytes (en lymphocytes, surtout).

Rôles de la lymphe

▸ Drainage tissulaire

Entourant les cellules de l'organisme, la lymphe permet les échanges nutritifs et le recueil des déchets métaboliques. La vitesse de circulation, très inférieure à celle du sang, permet ces échanges. Ce sont les muscles squelettiques et les mouvements respiratoires qui permettent le déplacement de la lymphe dans ses vaisseaux.

▸ Système de défense

Les ganglions interviennent dans le système de défense de l'organisme (*voir partie* « Immunologie »).

▸ Absorption des graisses

Les lipides (cholestérol, triglycérides, vitamines liposolubles) dans le tube digestif sont absorbés par les *chylifères* (canaux lymphatiques de l'intestin grêle) au niveau des villosités intestinales. Véhiculés dans la lymphe, ils empruntent le canal thoracique jusqu'au niveau de la veine sous-clavière gauche, où les lipides rejoignent la circulation sanguine.

Circulation lymphatique

Dans tout l'organisme, la lymphe est collectée par des capillaires lymphatiques qui se regroupent en canaux puis en vaisseaux de plus en plus gros jusqu'à deux gros troncs collecteurs :

- la grande veine lymphatique : elle draine la partie droite de la tête, du cou, du thorax, du bras et se jette dans la veine sous-clavière droite ;
- le canal thoracique : la lymphe de tout le reste du corps se déverse dans la *citerne de Pecquet* à partir de laquelle part le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière gauche.

À certains endroits, sur ces vaisseaux (cou, aisselles, aines), on trouve des renflements soit isolés, soit en amas, nommés « ganglions ». Ces derniers arrêtent les micro-organismes avant qu'ils n'atteignent le sang.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

2. **Quelle est la différence entre le plasma et le sérum ?**
3. **Pourquoi l'EPO et le fer sont-ils souvent prescrit chez les insuffisants rénaux sévères ?**
4. **Pourquoi préconise-t-on un séjour à la montagne pour stimuler l'organisme dans son ensemble (fatigue, immunité, ...) ?**
5. **Pourquoi un fumeur améliore-t-il son souffle en 4-5 jours après l'arrêt du tabac ?**
6. **Pourquoi le CO est-il un poison silencieux, très puissant et mortel ?**
7. **Pourquoi est-il déconseillé de boire de l'alcool (même chaud) en hypothermie ? ou comment détruire la légende du Saint Bernard et son tonneau d'alcool ?**

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 10

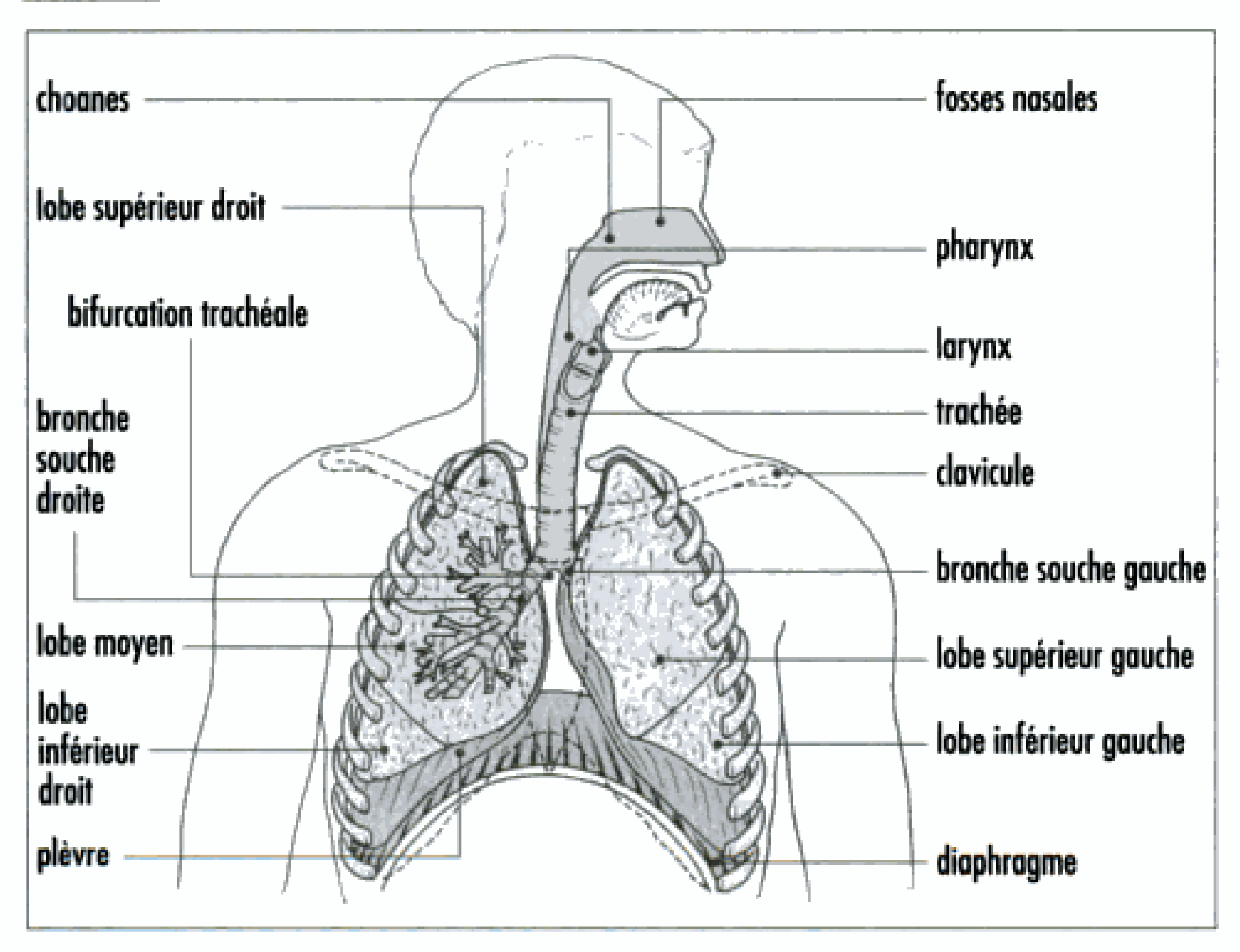
Appareil respiratoire

Organisation générale de l'appareil respiratoire

L'appareil respiratoire comprend :

- les voies respiratoires ou voies aériennes supérieures ;
- les poumons.

Fig. 47. Schéma de l'appareil respiratoire.



Voies respiratoires

Elles comprennent :

- les *fosses nasales* qui délimitent un volume plus ou moins pyramidal séparé en deux parties par la cloison nasale ;
- le *pharynx* : en forme de tuyau, il va de la base du crâne à l'œsophage ; c'est un carrefour où se croisent voies aériennes et voies digestives ; il se divise en trois étages :

- le *rhinopharynx* (ou nasopharynx), étage supérieur, qui communique avec les fosses nasales ;
- l'*oropharynx* (ou buccopharynx), étage moyen, où s'ouvre la cavité buccale à l'arrière ;
- le *laryngopharynx*, étage inférieur, qui communique avec le larynx et où se situe la déglutition ;

- le *larynx* : il s'étend de la base de la langue à la trachée. Il est constitué d'un gros cartilage, le cartilage thyroïdien, et de l'épiglotte qui intervient dans la déglutition ; en dessous, le cartilage cricoïde d'où partent les cartilages aryténoïdes sur lesquels s'insèrent les cordes vocales ;
- la *trachée* : gros tube de douze centimètres de long environ, constitué d'anneaux cartilagineux séparés par du tissu conjonctif élastique nécessaire lors de la déglutition ;
- les *bronches* : ce sont les deux branches de division de la trachée que l'on appelle « bronches souches » et qui pénètrent dans les poumons par le hile pulmonaire.

Fig. 48. **Coupe sagittale et médiane de la cavité buccale et du cou.**

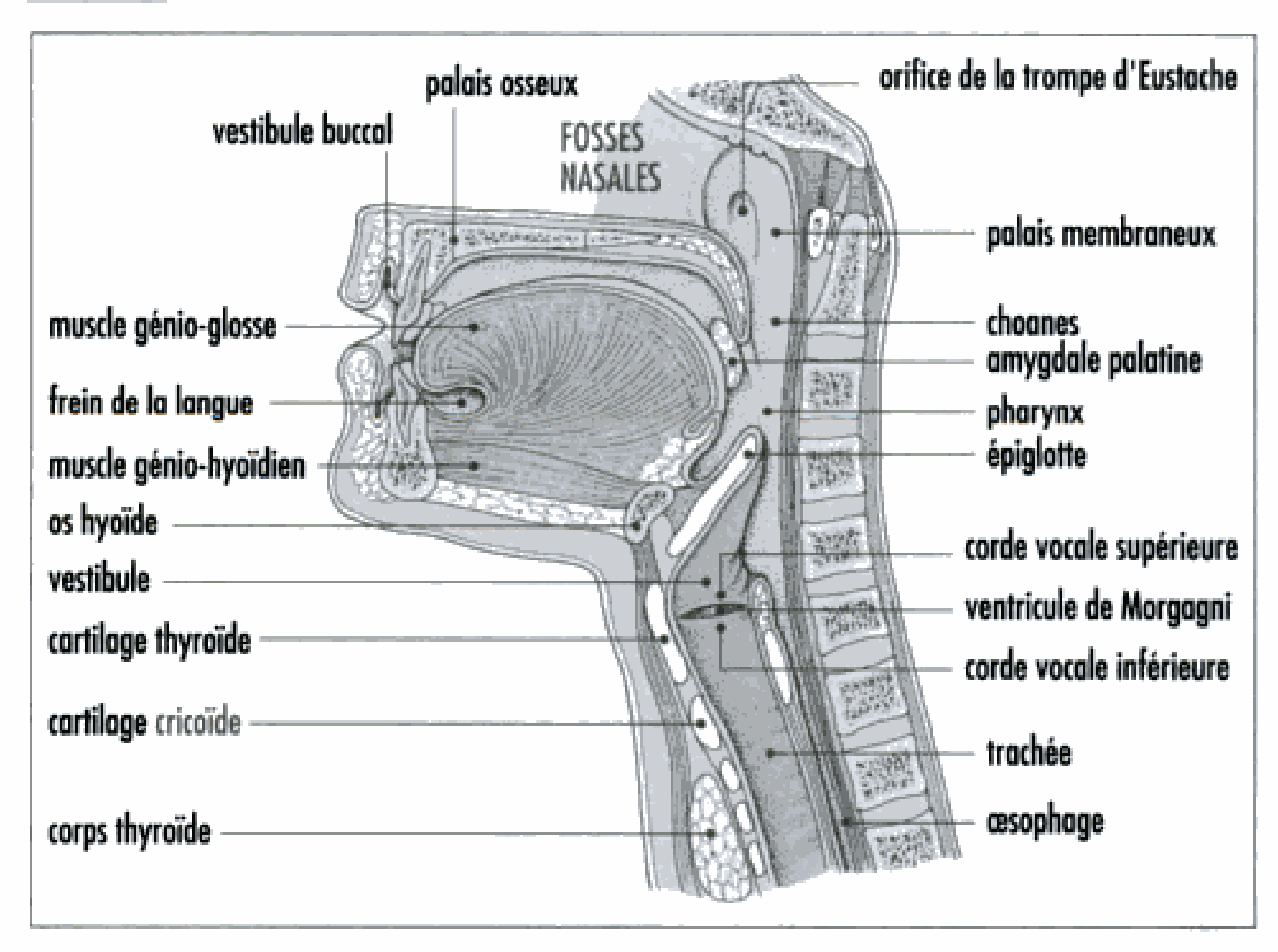
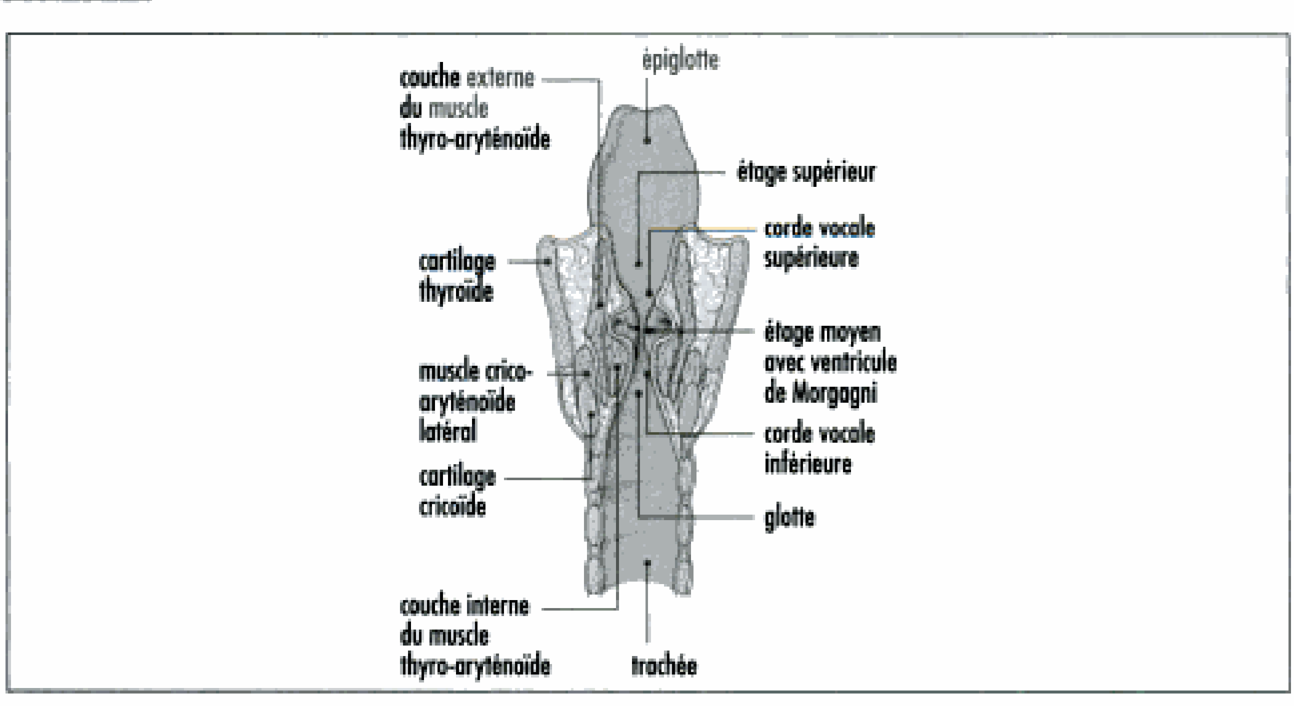


Fig. 49. **Larynx, trachée et bronches.**

Épiglotte
Cartilage thyroïde
Cartilage cricoïde
Trachée
Tissu conjonctif
Anneaux cartilagineux
Bronches segmentaires
Bronches lobaires
Bronche souche gauche
Bronche souche droite

Fig. 50. **Coupe frontale du larynx.**



Poumons

Ils sont au nombre de deux, constitués d'une base qui repose sur le diaphragme et d'un sommet appelé « apex ».

Le poumon gauche est plus petit que le droit du fait de la situation du cœur.

- Le poumon droit est divisé en trois lobes : le lobe supérieur, le lobe moyen et le lobe inférieur.
- Le poumon gauche est divisé en deux lobes : le lobe supérieur et le lobe inférieur.

Chaque lobe est divisé en segments comme le montre le *tableau ci-dessous*, chacun des deux poumons possédant dix segments.

Poumon droit	Poumon gauche
Lobe pulmonaire supérieur droit	**Lobe pulmonaire supérieur gauche**
Segment apical	Segment apical
Segment antérieur (ou ventral)	Segment antérieur
Segment postérieur (ou dorsal)	Segment postérieur
Lobe pulmonaire moyen droit	Segment lingulaire supérieur Segment lingulaire inférieur
Segment externe (ou latéral)	
Segment interne (ou médial)	
Lobe pulmonaire inférieur droit	**Lobe pulmonaire inférieur gauche**
Segment apical	Segment apical
Segment péri-cardiaque	Segment péri-cardiaque
Segment antéro-basal	Segment antéro-basal
Segment latéro-basal	Segment latéro-basal
Segment postéro-basal	Segment postéro-basal

Tab. 17. **Les segments des poumons.**

Après leur pénétration dans les poumons, les bronches souches se divisent en bronches lobaires (au nombre de cinq), chaque bronche lobaire donnant ensuite des bronches segmentaires puis des bronchioles (*voir* Fig. 51 *et* Fig. 52).

Les bronchioles débouchent finalement dans les alvéoles qui sont de petits sacs à paroi très fine richement vascularisées. C'est à ce niveau que s'effectuent les échanges gazeux.

Chaque poumon est entouré d'une enveloppe appelée « plèvre ». Cette plèvre possède deux feuillets : un feuillet qui adhère à la paroi thoracique, la *plèvre pariétale*, et un feuillet qui adhère au poumon, la *plèvre viscérale*.

Entre les deux feuillets de la plèvre se trouve l'espace pleural qui contient le *liquide intrapleural* facilitant le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre.

Fig. 51. **Les lobes pulmonaires.**

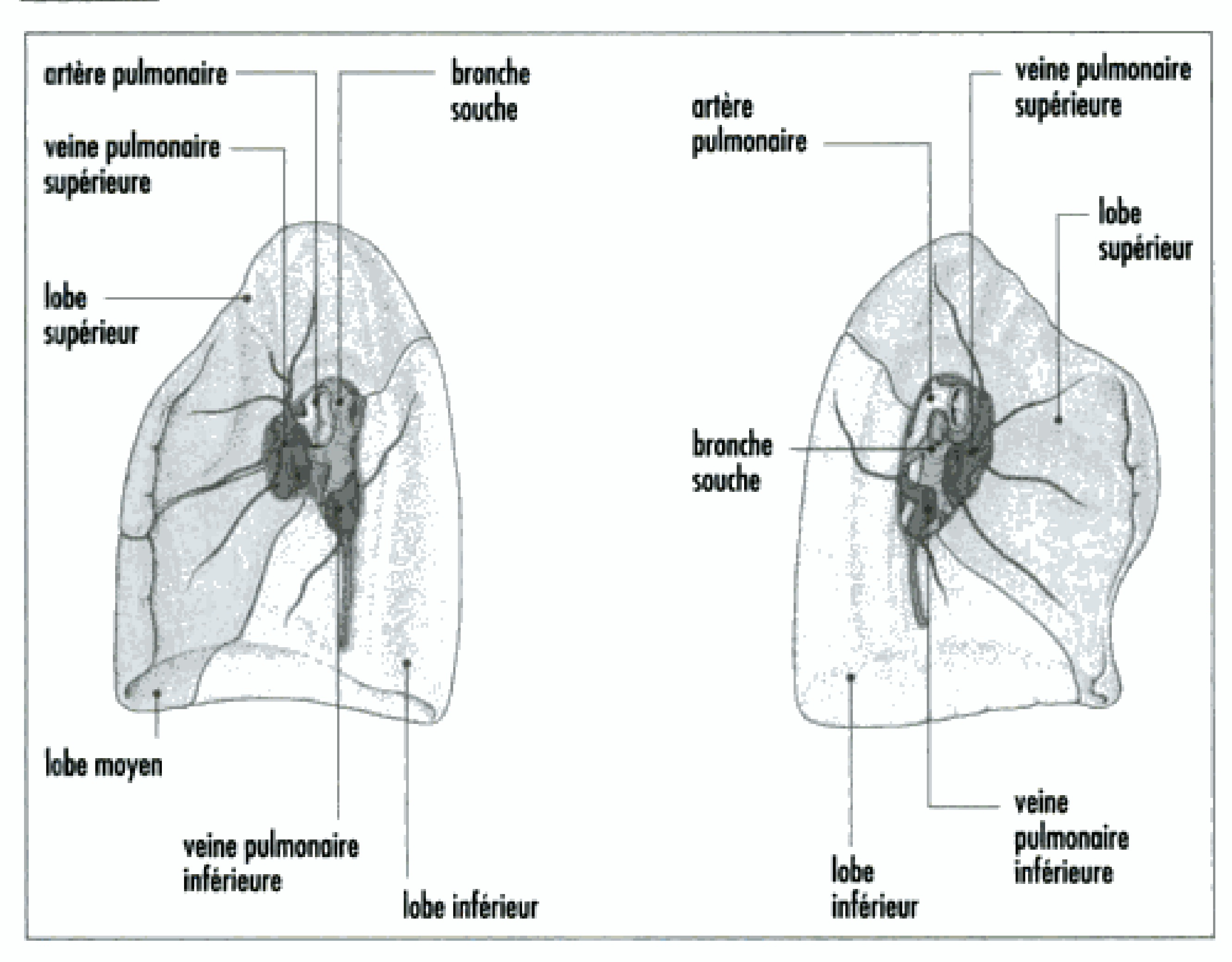
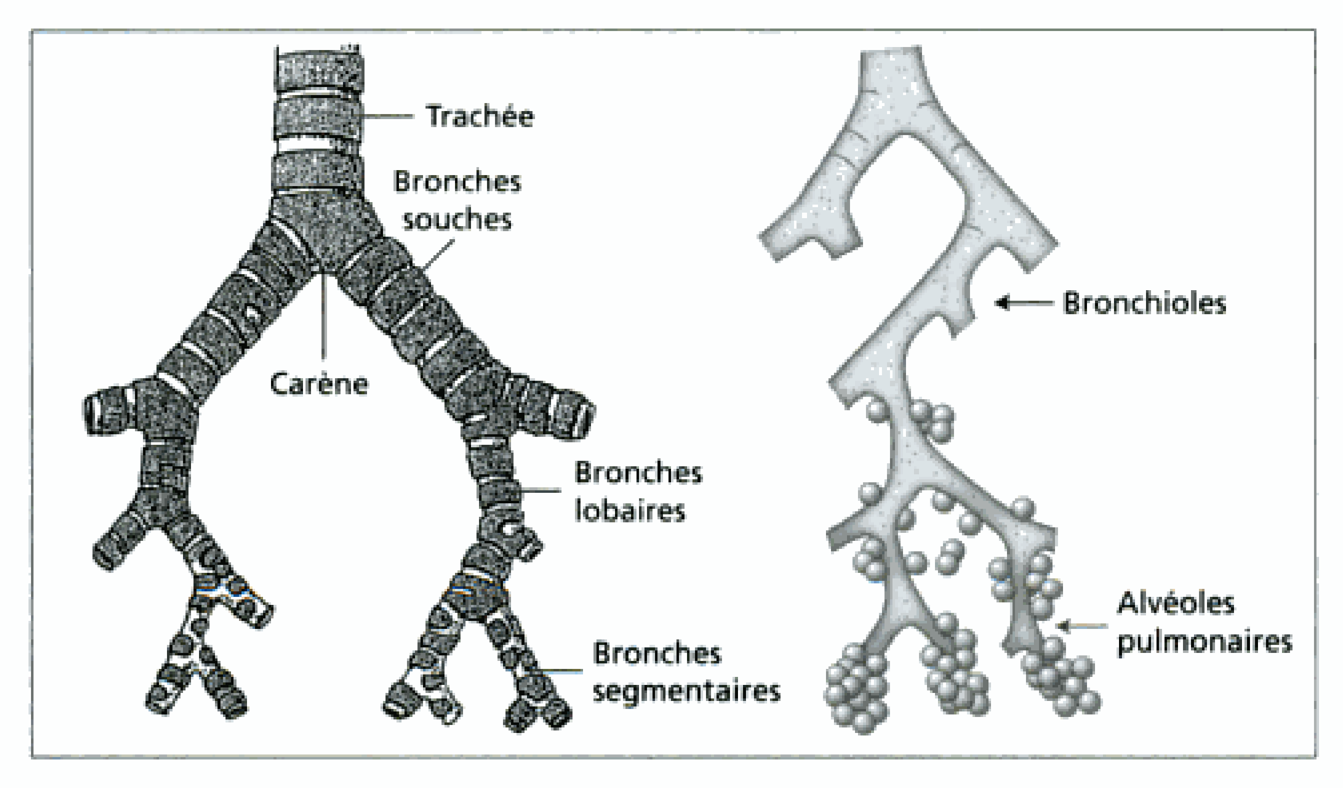


Fig. 52. **Les divisions bronchiques.**



Étapes de la respiration

Ventilation

▸ Mécanismes de l'inspiration et de l'expiration

Chez un sujet sain, au repos, la fréquence respiratoire, c'est-à-dire le nombre de cycles d'inspiration et d'expiration, est de 14 à 18 par minute.

▹ *Inspiration*

Au cours de l'inspiration, les muscles élévateurs de côtes vont agrandir la cage thoracique en profondeur et en largeur et le diaphragme, en se contractant, va permettre d'agrandir cette cage thoracique en hauteur.

▹ *Expiration*

Au cours de l'expiration, le thorax et les poumons vont revenir à leur position initiale grâce au relâchement des muscles et à l'élasticité pulmonaire.

Chaque mouvement respiratoire provoque l'entrée puis la sortie d'environ 500 mL d'air. Ce volume d'air est appelé « volume courant » (VC).

▸ Volumes pulmonaires

Environ 500 mL d'air pénètrent dans tout le tractus respiratoire, mais seulement les deux tiers de cet air vont parvenir jusqu'aux alvéoles, le reste ne participant pas aux échanges gazeux.

▹ *Volume de réserve inspiratoire (VRI)*

Il s'agit du volume d'air qui peut être inspiré à la suite d'une inspiration normale. Il est d'environ 2 500 mL à 3 000 mL.

▹ *Volume de réserve expiratoire (VRE)*

Il s'agit du volume d'air qui peut encore être expiré à la suite d'une expiration normale. Il est d'environ 1 000 mL.

▹ *Volume résiduel (VR)*

Il s'agit d'un volume d'air qui reste dans les poumons à la suite d'une expiration forcée. Ce volume est de l'ordre de 1 000 mL.

▹ *Capacité vitale (CV)*

Elle correspond à la somme du *VC*, du *VRI* et du *VRE*. Cette quantité correspond à environ 4 500 mL.

▹ *Capacité totale*

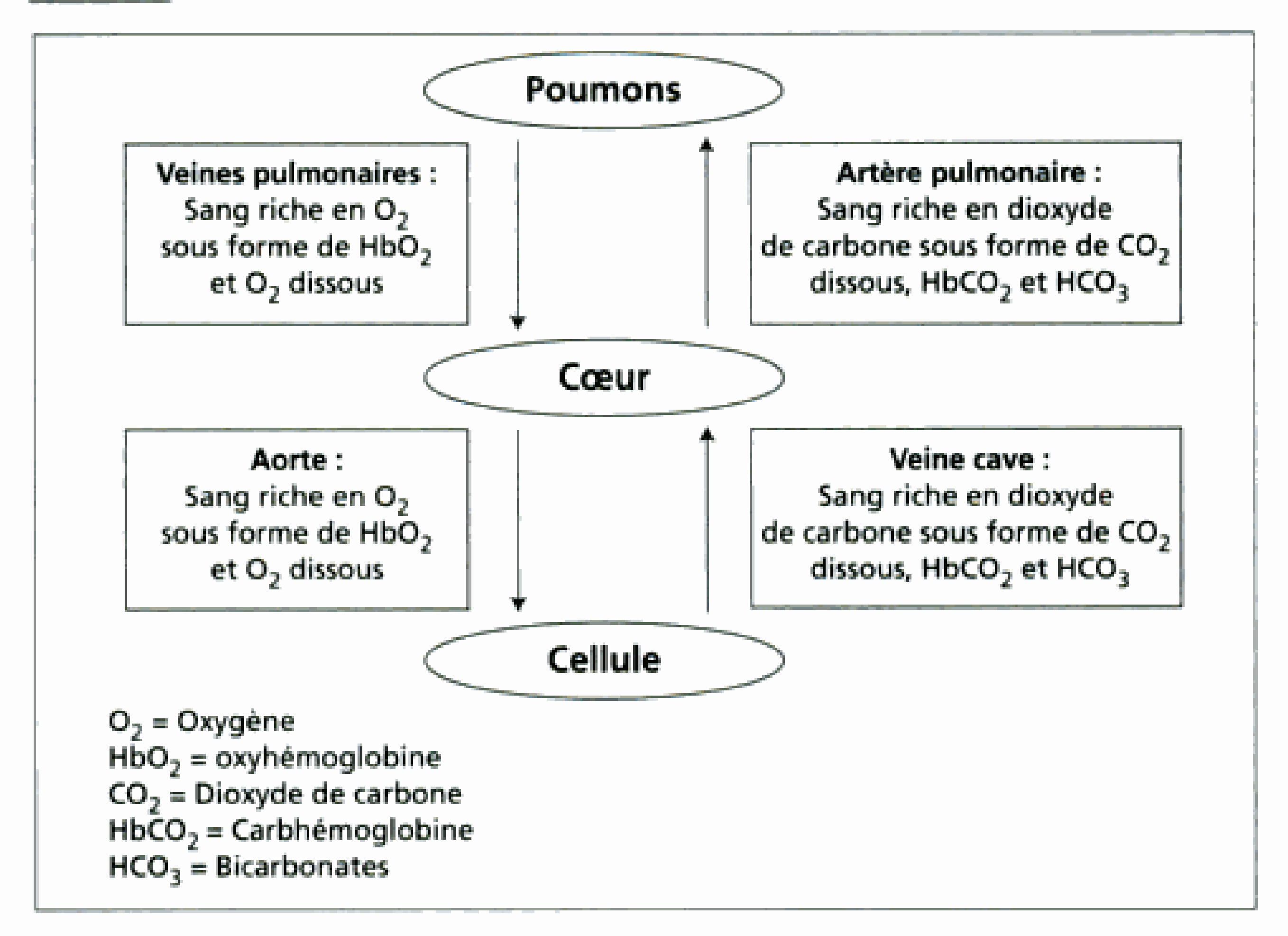
C'est la capacité vitale (CV) à laquelle on ajoute le volume résiduel, soit environ six litres.

Capacité vitale (CV) = VC + VRI + VRE = 4 500 mL.

Capacité totale = CV + VR = 6 000 mL.

Prise en charge et transport des gaz respiratoires dans le sang

Fig. 53. Transport et prise en charge des gaz dans le sang.



▸ Prise en charge des gaz alvéolaires

L'importance des échanges gazeux au niveau alvéolaire dépend des propriétés des gaz et de leur pression partielle.

On entend par *pression partielle* d'un gaz la force que ce gaz exerce sur une paroi, en l'occurrence, ici, la paroi alvéolaire. Cette pression est partielle car nous avons affaire à un mélange de gaz et non à un gaz pur. On note « PO_2 », la pression partielle de l'O_2 et « PCO_2 », la pression partielle du CO_2.

Un gaz diffuse toujours d'une zone où sa pression partielle est élevée vers une zone où sa pression partielle est basse jusqu'à ce que les pressions dans chaque zone s'équilibrent.

Mécanisme de l'échange gazeux au niveau alvéolaire

Ainsi que nous l'avons vu dans la circulation sanguine, le sang arrive au niveau des alvéoles pulmonaires par l'artère pulmonaire qui se divise jusqu'à donner des capillaires artériels. Ces capillaires artériels sont chargés de CO_2 provenant des cellules de l'organisme.
Par simple diffusion, le sang va se charger en O_2 contenu dans les alvéoles tandis que le CO_2 va diffuser hors des vaisseaux dans les alvéoles où il sera éliminé lors de l'expiration. Une fois l'échange terminé, le sang repart des alvéoles pulmonaires chargé en O_2 pour se rendre vers les tissus par les veines pulmonaires.
L'échange entre CO_2 et O_2 constitue l'échange gazeux.

▸ Transport des gaz dans le sang

Nous allons considérer le cas de l'oxygène qui se rend vers les organes et tissus, puis le cas du dioxyde de carbone qui revient aux poumons en provenance des tissus.

▹ *Transport de l'oxygène*

Ce sont les hématies qui prennent en charge 99 % de l'O_2. Les hématies possèdent une substance appelée « hémoglobine » qui, par l'intermédiaire de ses quatre atomes de fer, va fixer quatre molécules d'O_2. L'hémoglobine prend alors le nom d'« oxyhémoglobine ». La délivrance d'O_2 se fera aux tissus par diffusion.

▹ *Transport du dioxyde de carbone*

Le CO_2 rejeté par les cellules est transporté vers les poumons sous trois formes :
- forme dissoute dans le plasma (5 %) ;
- forme bicarbonate après transformation à l'intérieur des hématies (65 %) ;
- forme liée à l'hémoglobine, on parle de « carboxyhémoglobine » (30 %).

Étape tissulaire

Il s'agit des échanges gazeux entre capillaires et cellules des tissus.

Les parois des capillaires et des cellules sont perméables à l'oxygène et au dioxyde de carbone, le passage s'effectue là aussi par diffusion en respectant le gradient de pression :
- la pression partielle de l'O_2 étant supérieure dans le sang par rapport à la cellule, l'oxygène libéré de l'oxyhémoglobine va quitter le capillaire et pénétrer dans la cellule ;
- la pression partielle du CO_2 étant supérieure dans la cellule, le dioxyde de carbone va pénétrer dans le capillaire où il sera transporté vers les poumons.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Citez les éléments constitutifs de l'appareil respiratoire.**
2. **Remettez dans l'ordre décroissant les éléments suivants : lobule pulmonaire, poumon, alvéole, bronche segmentaire, lobe.**
3. **Indiquez le nombre de lobes du poumon droit.**
4. **Donnez la valeur de la fréquence respiratoire chez un sujet sain au repos.**
5. **Citez les différents stades de la ventilation.**
6. **Sous quelle(s) forme(s) circule l'oxygène dans le sang ?**
7. **Sous quelle(s) forme(s) circule le dioxyde de carbone dans le sang ?**
8. **Qu'est-ce que la « capacité vitale » ?**

Voir réponses en fin de partie.

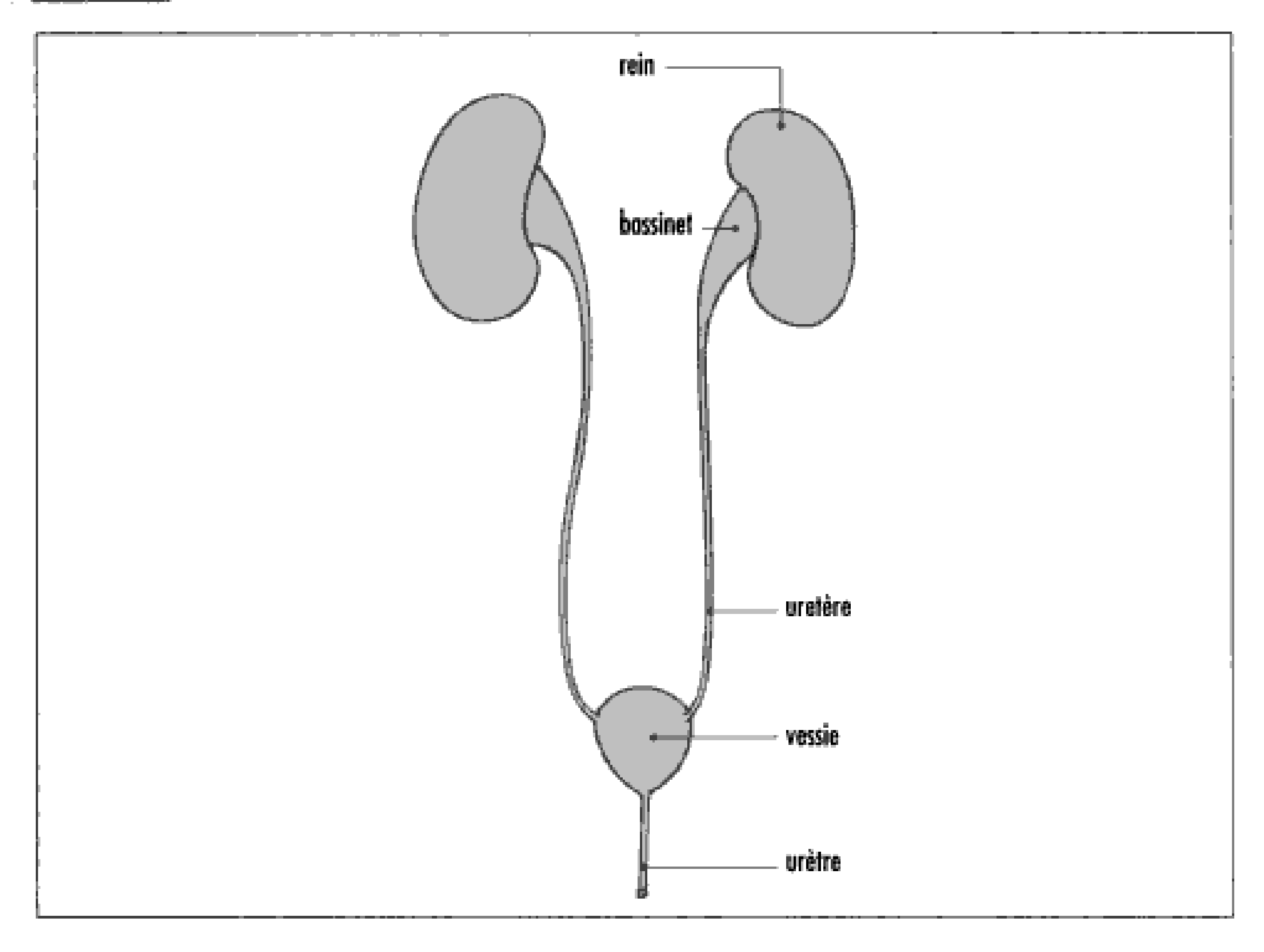
CHAPITRE 11

Appareil urinaire

Organisation générale de l'appareil urinaire

L'appareil urinaire est constitué de :
- deux reins ;
- deux uretères ;
- une vessie ;
- un urètre.

Fig. 54. **L'appareil urinaire.**



Rein

Au nombre de deux, chaque rein pèse environ 200 g. Leur hauteur est de dix centimètres et leur épaisseur de quatre centimètres.

Les reins possèdent plusieurs fonctions :
- fonction d'épuration ;
- fonction d'excrétion ;

- élaboration de l'urine ;
- fonction endocrine dans la régulation des métabolismes de l'organisme.

▸Morphologie externe

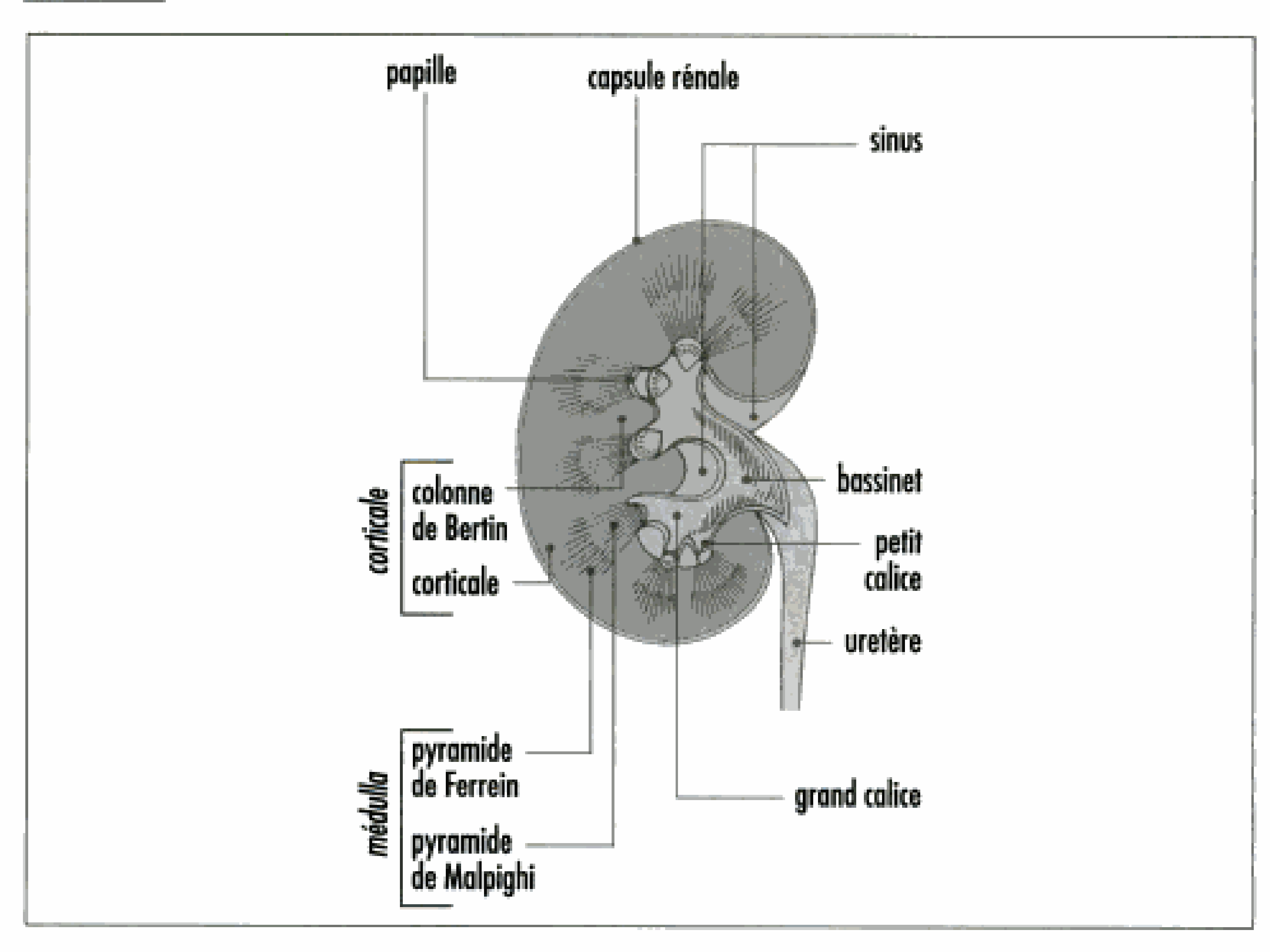
Chaque rein se présente sous la forme d'un haricot avec un pôle supérieur et un pôle inférieur, un bord latéral convexe et un bord interne où se situe le hile rénal par où les vaisseaux, les nerfs et le bassinet pénètrent dans le rein.

▸Morphologie interne

De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

- le parenchyme rénal : il est constitué d'une zone corticale périphérique, le cortex, et d'une zone médullaire, la médulla, constituée des pyramides de Malpighi ;
- le sinus rénal : il est constitué de calices, au nombre de huit à dix par rein, situés au sommet des pyramides de Malpighi ainsi que du bassinet qui émerge au niveau du hile rénal.

Fig. 55. **Coupe du rein.**



Néphron

En observant le parenchyme rénal au microscope, on met en évidence près d'un million d'éléments appelés « néphrons ».

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein.

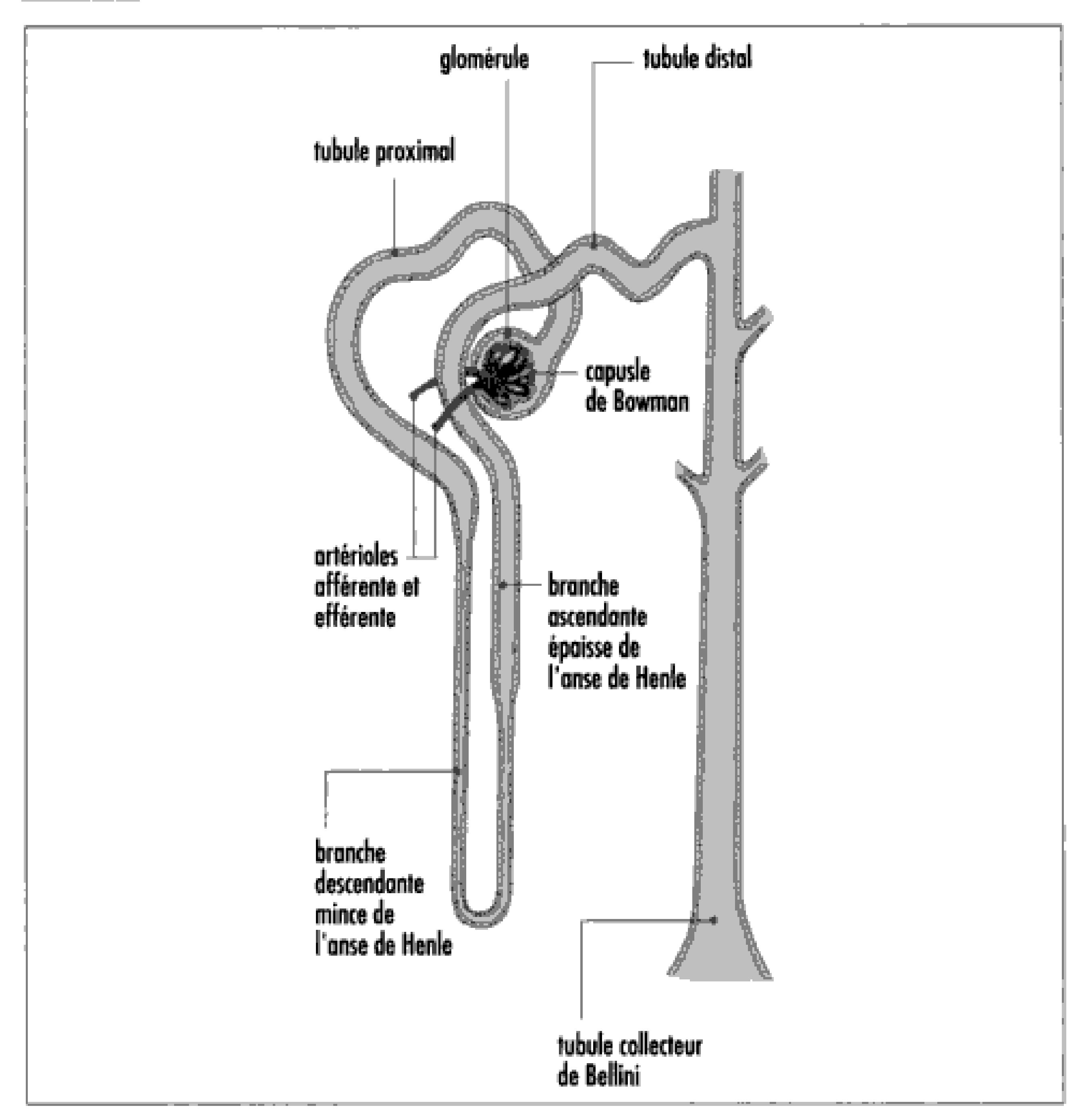
▸Structure d'un néphron

Chaque néphron comprend :

- un segment initial appelé « corpuscule de Malpighi » ou « glomérule rénal » constitué d'un peloton de vaisseaux capillaires logés dans une capsule, la capsule de Bowman ;

- un segment distal qui constitue le tube du néphron et qui comprend quatre parties :
  - le tube contourné proximal ;
  - l'anse de Henle avec une branche descendante qui part du tube contourné proximal et une branche ascendante qui remonte vers le cortex ;
  - le tube contourné distal ;
  - le tube collecteur de Bellini qui va traverser la pyramide de Malpighi et s'ouvrir dans le calice.

Fig. 56. **Structure du néphron.**



▸Vascularisation du néphron

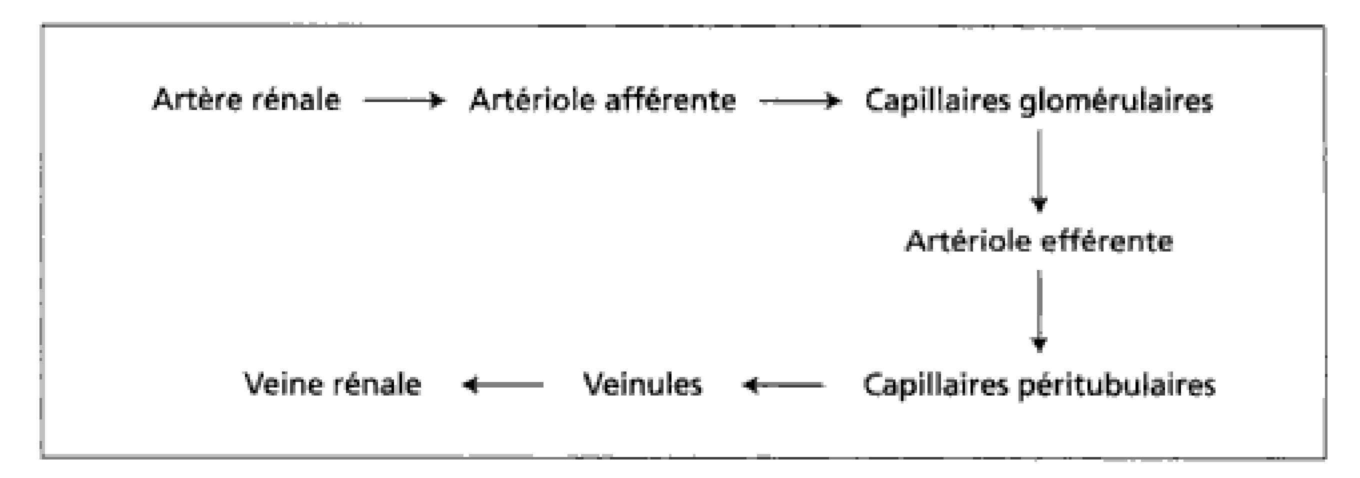
La partie vasculaire comprend les artérioles afférentes et efférentes, les capillaires glomérulaires et les capillaires péritubulaires.

L'artère rénale pénètre dans le rein par le hile, se ramifie pour donner des artérioles afférentes puis des capillaires artériels. Ces capillaires artériels forment le peloton vasculaire appelé « glomérule rénal ».

Contrairement à ce qui se passe habituellement, les capillaires du glomérule se regroupent non pas pour former une veinule mais plutôt pour former une seconde artériole d'un calibre plus petit et appelée l'« artériole efférente ».

À sa sortie du glomérule, l'artériole efférente se ramifie pour reformer un nouveau réseau de capillaires qui entourent les tubes contournés proximal et distal : ce sont les capillaires péritubulaires. Ce réseau capillaire se réunit ensuite en veinules puis en veines qui aboutissent toutes dans la veine rénale, laquelle sort du rein par le hile pour finalement déboucher dans la veine cave inférieure.

On note donc une différence anatomique majeure de la vascularisation du glomérule, à savoir que le glomérule comprend une entrée artérielle qui se ramifie en capillaires, lesquels se regroupent une nouvelle fois pour former une seconde artériole qui sort du glomérule.



Physiologie du néphron

C'est le néphron qui est responsable de la formation de l'urine.

Cette élaboration s'effectue en trois phases successives :

Filtration glomérulaire

Il s'agit de la filtration du plasma au niveau du glomérule.

Après filtration, la solution obtenue est appelée « urine primitive » ou « filtrat glomérulaire ». Cette urine a une composition proche de celle du plasma mis à part les cellules sanguines, les lipides et les grosses protéines qui ne sont pas filtrées.

Pour une pression sanguine inférieure à 60 mm de Hg, le phénomène de la filtration ne peut se produire.

▸ Taux de filtration glomérulaire (TFG)

Ce taux permet de connaître par unité de temps le volume de liquide filtré. On parle aussi de « débit de filtration glomérulaire » (DFG).

Chez un sujet sain, le TFG = 120 mL/min, soit 180 litres/jour.

Ce TFG peut aussi être mesuré grâce à une substance comme la créatinine : cela permet d'évaluer le bon fonctionnement du glomérule en calculant la quantité de substance filtrée par unité de temps.

▸ Clairance rénale

La fonction épuratrice des reins est mesurée par la clairance. Elle permet de connaître la quantité de plasma complètement épurée d'une substance en une minute.

On applique la formule suivante :

$$\text{Clairance} = \frac{U \times V}{P} \text{ en mL / min}$$

Sachant que :
- U = concentration urinaire de la substance ;
- P = concentration plasmatique de la substance ;
- V = débit urinaire.

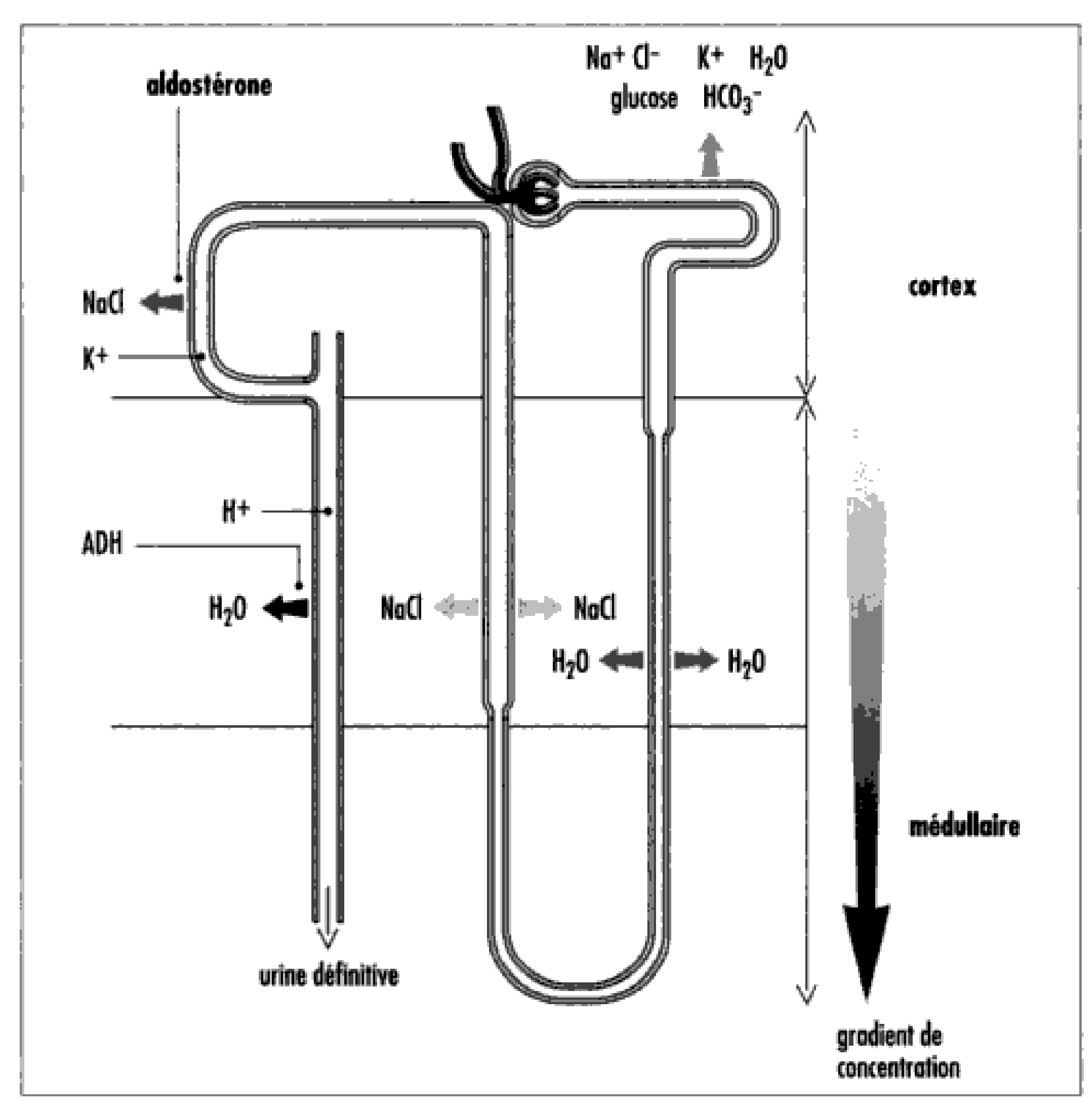
Réabsorption tubulaire

Elle permet d'ajuster la quantité de substances dans le sang : 99 % du filtrat glomérulaire, c'est-à-dire environ 180 litres, va être réabsorbé tout le long du segment distal du néphron.

Le résultat sera l'urine définitive dont le volume n'est plus que de 1,5 litre.

On distingue deux types de réabsorption :

Fig. 57. **Réabsorption tubulaire.**



▸ Réabsorption par diffusion

Encore appelée « réabsorption passive ».

Elle concerne surtout l'eau, les ions sodium et chlore ainsi que l'urée.
- L'eau est réabsorbée au niveau du tube proximal, au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle et au niveau du tube collecteur.

- Les ions sodium et le chlore sont réabsorbés au niveau du tube contourné proximal et au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henle.
- L'urée est réabsorbée essentiellement au niveau du tube collecteur.

▸ Réabsorption active

Elle fait appel à des transporteurs qui sont des protéines de transport et à de l'énergie sous forme d'ATP.

Ces protéines de transport sont en nombre limité, ce qui explique que certaines substances en excès se retrouvent de manière anormale dans l'urine définitive.

Exemple : le glucose. En temps normal, le glucose est pris en charge par des transporteurs et est totalement réabsorbé au niveau du tube proximal. Lorsque le taux de glucose dans le sang atteint 1,8 g/L, le nombre de transporteurs est insuffisant pour réabsorber la totalité du glucose et l'excès est donc excrété dans l'urine définitive.

Sécrétion tubulaire

Elle se fait surtout au niveau du tube distal. Elle concerne :
- les ions potassium en excès ;
- les ions H^+ qui contribuent à l'équilibre acido-basique de l'organisme dans le cas où le pH augmente ;
- les substances étrangères à l'organisme comme les médicaments (pénicilline) ;
- les substances comme l'acide urique, l'urée et l'ammoniaque.

Rôle des hormones

L'élaboration de l'urine est sous la dépendance de deux hormones principales :

▸ Hormone antidiurétique (ADH)

Elle est sécrétée par la posthypophyse et est nécessaire pour la réabsorption de l'eau au niveau du tube contourné distal. Elle est responsable de la concentration de l'urine.

Lorsque l'approvisionnement en eau de notre organisme est trop faible, l'hormone antidiurétique est sécrétée en quantité importante et l'eau est ainsi plus réabsorbée qu'à l'ordinaire : l'urine est alors concentrée.

À l'inverse, si l'apport d'eau est très important, la sécrétion d'ADH est diminuée, la réabsorption d'eau n'augmente pas par rapport à la normale : l'urine est alors abondante et diluée.

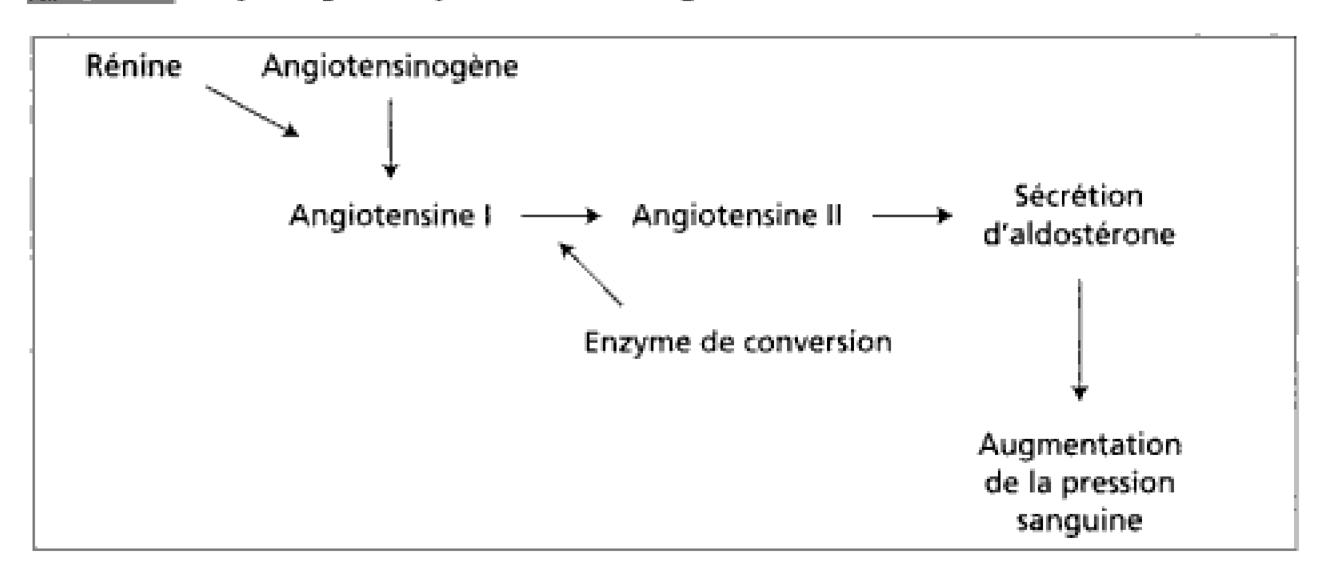
▸ Aldostérone

Elle est sécrétée par la glande surrénale et intervient au niveau de la réabsorption du sodium. Le sodium intervient dans la variation du volume plasmatique : tout facteur engendrant une baisse de la pression artérielle, une diminution du volume plasmatique va stimuler le « système rénine angiotensine » qui déclenchera la sécrétion d'aldostérone.

La rénine transforme l'angiotensinogène en angiotensine I, qui elle-même sera transformée en angiotensine II par l'intermédiaire d'une enzyme appelée « enzyme de conversion ».

Cette angiotensine II, en se fixant sur des récepteurs spécifiques, stimulera la sécrétion d'aldostérone et permettra une réabsorption de sodium et d'eau.

Fig. 58. **Physiologie du système rénine angiotensine.**



Miction

Une fois l'urine concentrée, elle se rassemble dans le bassinet puis rejoint la vessie par les uretères.

À mesure que la vessie se remplit d'urine, elle augmente de volume ; à partir d'un volume d'urine de 300 à 350 mL, le réflexe de miction se produit : des tensiorécepteurs situés au niveau de la paroi de la vessie envoient l'information à des centres médullaires qui, en retour, vont provoquer une contraction de la vessie.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Citez les différents constituants de l'appareil urinaire.**
2. **Quelle est l'unité fonctionnelle du rein ?**
3. **Parmi les éléments suivants, quels sont ceux qui ne pourront pas passer au niveau du glomérule : les lipides, les cellules sanguines, l'eau, le sodium, le glucose, les bicarbonates ?**
4. **Indiquez la valeur du seuil rénal de réabsorption du glucose.**
5. **Citez les quatre principaux déchets de l'organisme.**
6. **Qu'est-ce que la clairance rénale ?**
7. **À partir de quel volume d'urine ressent-on le besoin d'uriner ?**
8. **Expliquez le phénomène physiologique de régulation en cas :**
   a) d'un repas trop salé ;
   b) d'une hémorragie.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 12

Appareil digestif

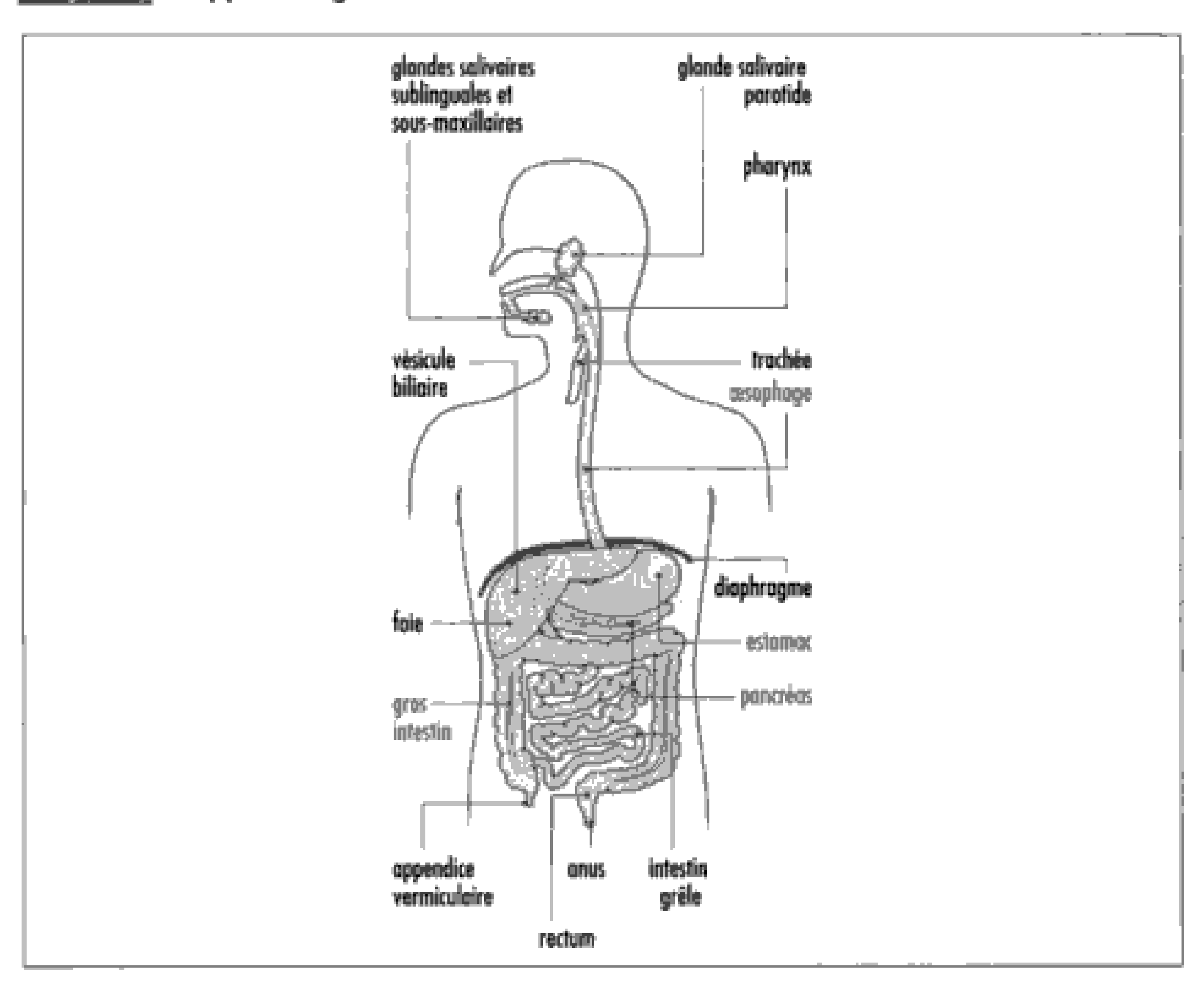
L'appareil digestif est un ensemble d'organes assurant la digestion.

La digestion permet la transformation des molécules organiques des aliments en nutriments assimilables par les cellules de l'organisme.

Aliments		**Nutriments**
Glucides	→	Oses simples (glucose, fructose, galactose)
Protéines	→	Acides aminés
Lipides	→	Acides gras

Organisation générale de l'appareil digestif

Fig. 59. **L'appareil digestif.**



L'appareil digestif s'organise en deux parties enveloppées par une séreuse, le péritoine (Tableau 18).

Tube digestif	Glandes annexes
• Cavité buccale – 32 dents (adulte) : mastication – Palais osseux – Langue : formation du bol alimentaire • Pharynx : déglutition Carrefour des voies aériennes et digestives (siège des fausses routes) • Œsophage Conduit les aliments à l'estomac par péristaltisme • Estomac : forme un « J ». Capacité de 1 à 1,5 litre – Orifice œsophagien : sphincter du cardia – Poche de l'estomac – Orifice duodénal : sphincter du pylore • Intestin grêle : 6 à 7 mètres – Duodénum – Jéjunum – Iléon • Côlon : 1,5 mètre – Cæcum – Côlon ascendant – Côlon transverse – Côlon descendant – Sigmoïde – Rectum, anus	• Glandes salivaires – Parotides : sécrétion de la salive – Sublinguales : sécrétion de salive – Sous-maxillaires : sécrétion de salive • Foie : sécrétion de la bile Quatre lobes comportant les lobules hépatiques Il est relié à la vésicule biliaire qui stocke la bile • Pancréas : exocrine Sécrétion du suc pancréatique par les glandes tubulo-acineuses groupées en lobules pancréatiques

Tab. 18 **Les deux parties de l'appareil digestif.**

Histologie des organes du tube digestif

Structure générale

La paroi du tube digestif est formée par quatre tuniques :
- muqueuse : épithélium de revêtement reposant sur un chorion ;
- sous-muqueuse qui comporte les vaisseaux et les nerfs ;
- musculeuse : fibres musculaires lisses (circulaires et longitudinales) ;
- séreuse ou adventice : le péritoine.

Structure de la paroi de l'estomac

Elle est formée de quatre couches superposées de l'extérieur vers l'intérieur :

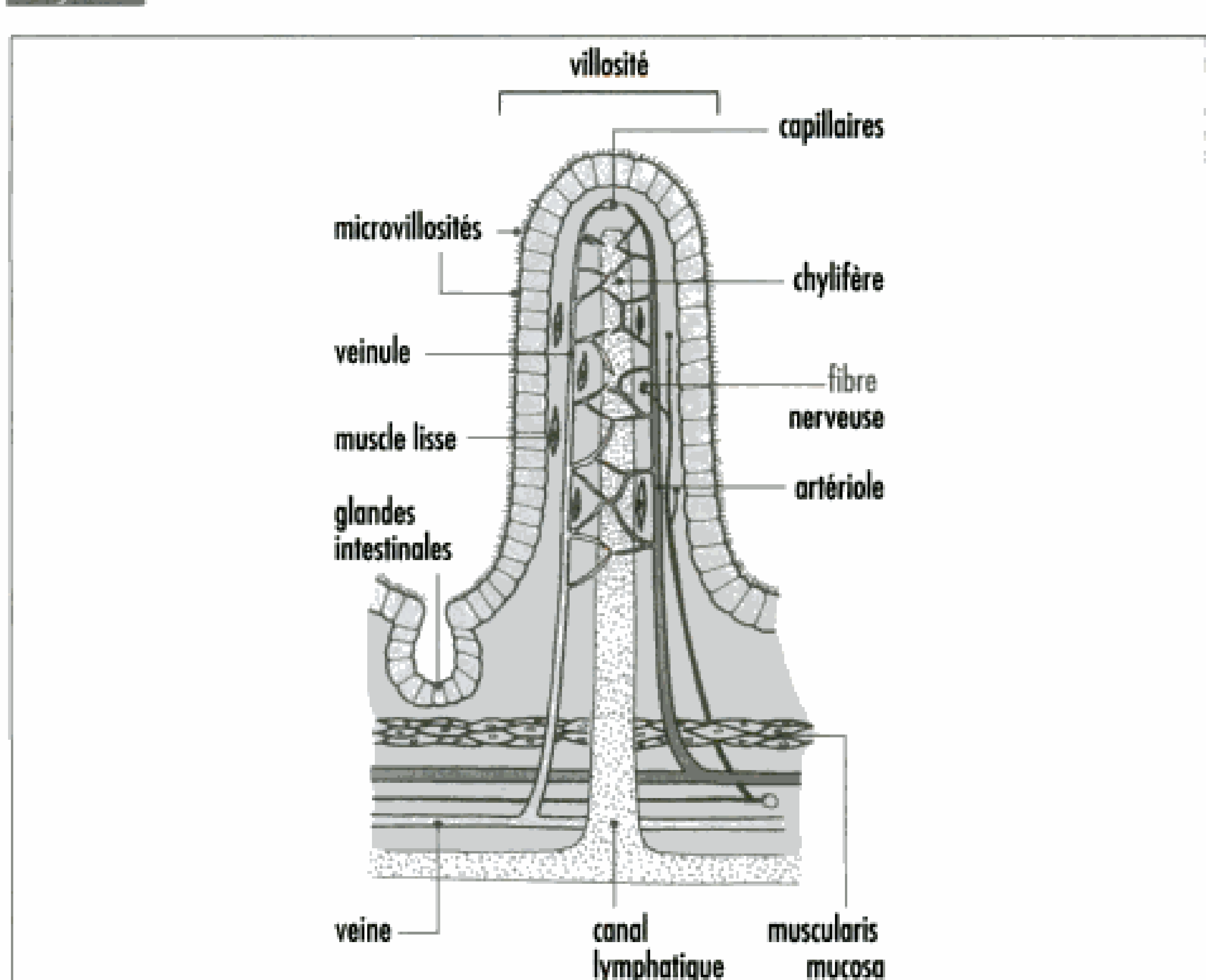
- séreuse : péritoine ;
- musculeuse : fibres musculaires circulaires, longitudinales et obliques ;
- sous-muqueuse ;
- muqueuse : épithélium de revêtement parsemé de cryptes glandulaires. Au niveau de cette muqueuse, il existe quatre types de cellules :
  - cellules à mucus ;
  - cellules pariétales : sécrétion d'HCL et du facteur intrinsèque ;
  - cellules principales : sécrétion d'enzymes protéolytiques (pepsinogène) ;
  - cellules endocrines : les cellules G sécrètent la gastrine, les entérochromaffines sécrètent la sérotonine.

Structure de la muqueuse de l'intestin grêle

La muqueuse de l'intestin grêle est adaptée à l'absorption des nutriments par trois éléments qui augmentent ses surfaces d'échange (> 200 m^2) :

- les valvules conniventes : replis de la sous-muqueuse et de la muqueuse ;
- les villosités intestinales (3 000 par cm^2) : replis de la muqueuse. Chaque villosité est irriguée par un capillaire lymphatique, le chylifère, et un réseau sanguin, artérioles et veinules, qui permet l'absorption des nutriments vers le milieu intérieur ;
- les microvillosités des entérocytes (cellules intestinales) : elles forment une bordure en brosse.

Fig. 60. **Villosité intestinale.**



Entre les villosités se trouvent les glandes de Lieberkühn qui sécrètent le suc intestinal.

Physiologie de la digestion

La digestion correspond à un ensemble de phénomènes mécaniques et chimiques qui aboutissent à transformation des aliments en nutriments. L'eau, les sels minéraux et les vitamines ne sont pas digérés. La durée du transit entre la bouche et l'anus chez un adulte normal est comprise entre six et 24 heures.

Phénomènes mécaniques

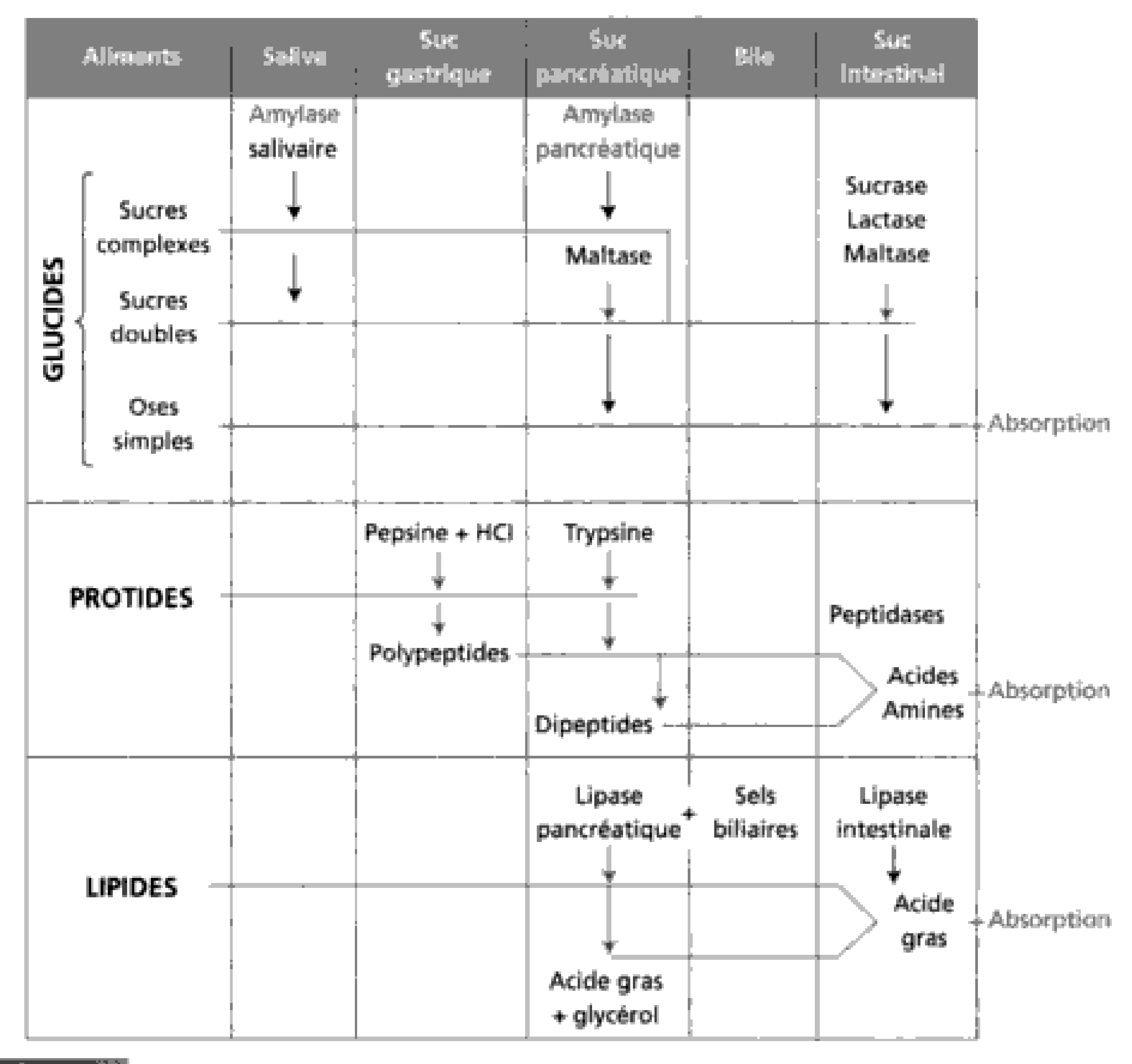
- Mastication : par les dents, formation du bol alimentaire.
- Déglutition : réflexe qui se déroule en deux temps et qui permet le passage du bol alimentaire de la bouche dans l'estomac : un temps pharyngien et un temps œsophagien (progression par péristaltisme).
- Brassage dans l'estomac : grâce aux fibres musculaires, il y a mélange avec le suc gastrique pour former le chyme ; l'évacuation par le pylore est intermittente et sélective.
- Mouvements de l'intestin : grâce aux fibres musculaires :
  - des contractions segmentaires fragmentent le chyme ;
  - des contractions péristaltiques assurent la progression du contenu intestinal ;
  - des mouvements pendulaires assurent l'imprégnation avec les sécrétions pancréatiques, biliaires et intestinales.
- Défécation : expulsion réflexe par l'anus des résidus de la digestion.

Phénomènes chimiques

Ils résultent de l'action successive des différents sucs digestifs (*voir* Tableau 19.).

Salive	Suc gastrique	Bile	Suc pancréatique	Sucs intestinaux
Eau, électrolytes, mucus, pH 7 • Enzyme glycolytique : amylase salivaire	HCl (pH 2), mucus facteur intrinsèque • Enzyme protéolytique : Pepsinogène inactif ↓ HCl Pepsine active	Ne contient pas d'enzymes digestives Eau, cholestérol, sels biliaires, pigments biliaires (bilirubine, biliverdine), pH 8 Rôles des sels biliaires : • émulsion des lipides permettant l'action des lipases • péristaltisme intestinal Les sels biliaires subissent le cycle entéro-hépatique	Eau, bicarbonate (pH 8) • Enzyme glycolytique : amylase pancréatique • Enzymes protéolytiques : – endopeptidase trypsinogène et chymotrypsinogène activés en trypsine et chymotrypsine en milieu basique – exopeptidases • Enzyme lipolytique : lipase pancréatique	Au niveau de l'intestin grêle • Enzymes glycolytiques : – amylase intestinale – maltase – galactosidase – saccharase • Enzymes protéolytiques • Enzyme lipolytique : lipase intestinale Au niveau du côlon, flore bactérienne intestinale : – de fermentation – de putréfaction

Tab. 19. **Composition et action des sucs digestifs.**



Tab. 20 Résultats des phénomènes chimiques de la digestion.

Absorption des nutriments

Passage des nutriments de la lumière de l'intestin grêle vers le milieu intérieur au niveau des villosités intestinales.

▸Voie sanguine

- L'eau est absorbée par osmose.
- Les sels minéraux sont absorbés :
  - passivement pour les chlorures ;
  - activement pour le sodium, le potassium et le calcium.
- Les vitamines hydrosolubles (C, B, PP) le sont par diffusion simple.
- Le glucose par un transport actif couplé a celui du Na^+ qui utilise des protéines membranaires.
- Les acides aminés par un transport actif couplé à celui du Na^+.

▸Voie lymphatique

Les acides gras et les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbés par diffusion simple.

▸Alimentation

Une ration alimentaire équilibrée correspond aux apports nutritionnels pour assurer les besoins physiologiques de l'organisme en énergie et en matériaux plastiques.

Apports énergétiques

Adolescent	3 070 kilocalories
Adolescente	2 310 kilocalories
Adulte masculin • Activité physique normale • Activité physique intense	 2 700 kilocalories 3 000 kilocalories
Adulte féminin • Activité physique normale • Femme enceinte • Femme allaitante	 2 000 kilocalories 2 300 kilocalories 2 500 kilocalories

Tab. 21. **Apports énergétiques conseillés.**

Aliments et ration quotidienne

	Protides	Lipides	Glucides
Apport énergétique en %	15 %	30 %	55 %
Masse quotidienne	85 g	40 g	390 g
Répartition qualitative	50 % de protides animaux + 50 % de protides végétaux	1/3 de lipides animaux + 2/3 de lipides végétaux	Dont 250 g d'amidon

Tab. 22. **Répartition quantitative et qualitative des aliments de la ration quotidienne.**

Aliments non énergétiques

À cette ration journalière doivent être ajoutés des aliments non énergétiques :
- eau : 1,5 litre ;
- calcium : 800 mg ;
- sels minéraux (sodium, potassium, phosphore) ;
- vitamines hydrosolubles et liposolubles.

Classement des aliments

Les aliments sont classés en six groupes :
- groupe 1 : viandes, poissons, œufs ;
- groupe 2 : lait et produits laitiers ;
- groupe 3 : corps gras (beurre, huile) ;
- groupe 4 : céréales et dérivés (pain, farine, pommes de terre) ;
- groupe 5 : fruits et légumes ;
- groupe 6 : sucre et produits sucrés.

Il faut consommer quotidiennement au moins un aliment de chacun des six groupes.
L'utilisation énergétique des aliments est le *catabolisme*.
L'utilisation plastique des aliments pour la synthèse de matières vivantes est l'*anabolisme*.
Catabolisme + anabolisme = *métabolisme*.
Le métabolisme basal est contrôlé par la thyroïde.

Déséquilibre alimentaire

Une ration alimentaire déséquilibrée qualitativement et/ou quantitativement aboutit :
- à une surcharge pondérale avec un risque d'obésité ;
- ou à une carence (hypovitaminose, carence protéique) ;
- ou à un amaigrissement ou à une dénutrition complète.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

Choisir la ou les bonne(s) réponse(s).

1. **Le tube digestif est formé :**
   a) de l'œsophage ;
   b) du foie ;
   c) de l'intestin grêle ;
   d) du pancréas ;
   e) du gros intestin.

2. **La muqueuse gastrique :**
   a) renferme des glandes fundiques acineuses ;
   b) comprend un épithélium à cellules mucipares ;
   c) contient des glandes produisant un suc gastrique acide ;
   d) est ornée de nombreuses villosités.

3. **Les villosités intestinales :**
   a) portent un épithélium riche en entérocytes ;
   b) contiennent les chylifères ;
   c) portent un épithélium avec des cellules caliciformes ;
   d) permettent une augmentation de la surface d'échange.

4. **Lors de la digestion :**
   a) il n'intervient que des phénomènes chimiques ;
   b) les molécules alimentaires sont fragmentées en petites molécules ;
   c) les sels minéraux sont hydrolysés ;
   d) les nutriments sont transformés par les enzymes digestives ;
   e) les aliments subissent des transformations chimiques et physiques.

5. On trouve les enzymes hydrolysant les protides dans :

a) la salive ;
b) le suc gastrique ;
c) la bile ;
d) le suc pancréatique ;
e) le suc intestinal.

6. La bile :

a) est excrétée en continu dans le duodénum ;
b) contient une enzyme digestive ;
c) assure l'émulsion des lipides ;
d) favorise l'action de toutes les enzymes pancréatiques ;
e) contient du cholestérol.

7. La trypsine :

a) est secrétée sous forme inactive ;
b) est une enzyme gastrique ;
c) hydrolyse les protéines ;
d) agit à pH acide ;
e) est une hormone du suc pancréatique.

8. Le suc intestinal :

a) achève l'hydrolyse des molécules du chyle ;
b) a un pH acide ;
c) contient des peptidases ;
d) contient une amylase ;
e) contient une lactase.

9. La flore intestinale :

a) est la flore saprophyte du colon ;
b) contient des enzymes ;
c) contient des bactéries de fermentation ;
d) contient des bactéries de putréfaction ;
e) s'oppose à la prolifération des bactéries pathogènes.

10. La paroi intestinale assure l'absorption :

a) des polypeptides ;
b) du glucose ;
c) du saccharose ;
d) des protéines ;
e) des acides gras.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 13

Transmission de la vie

L'appareil génital masculin

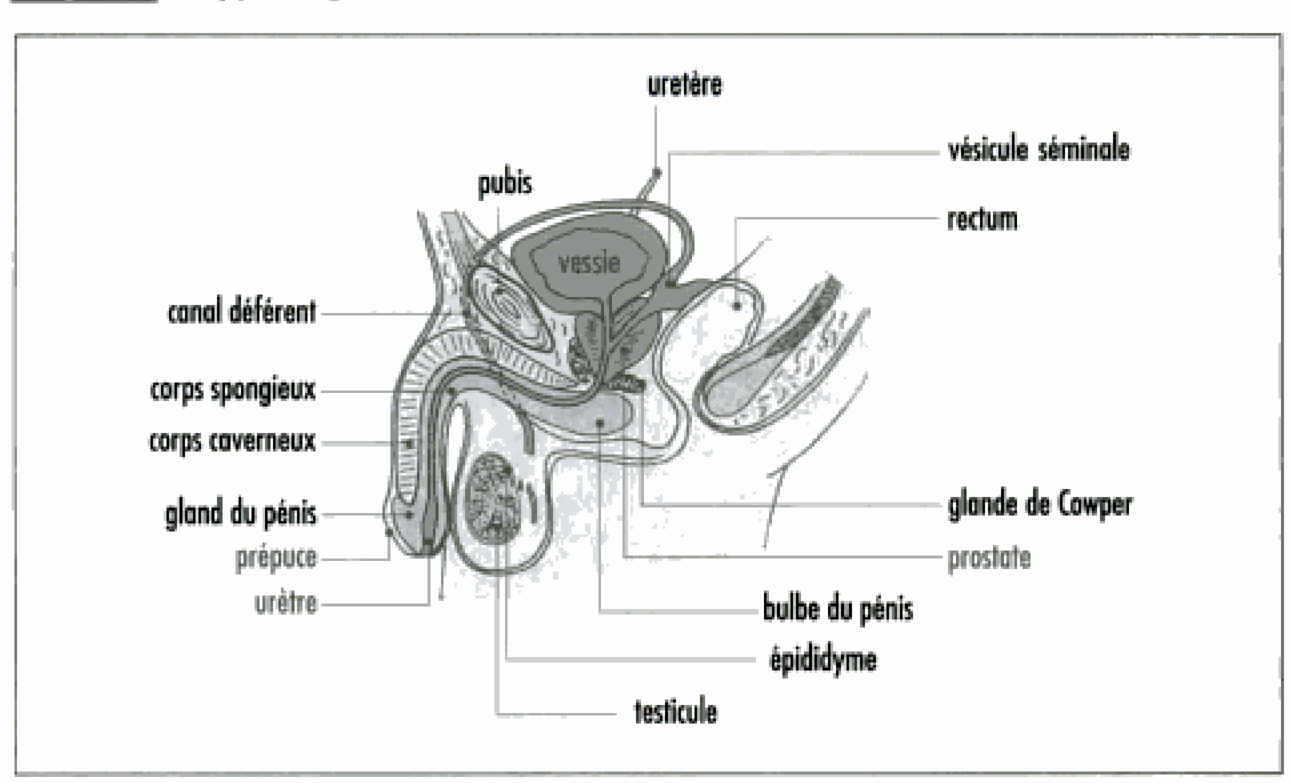
L'appareil génital est l'ensemble des organes chargés des fonctions de reproduction. Il assure la fabrication des spermatozoïdes, leur transport et leur évacuation.

Il comprend :

- les testicules (deux),
- les voies génitales internes et externes,
- les glandes annexes.

Schéma de l'appareil génital masculin

Fig. 61. **L'appareil génital masculin.**



Description et rôles des différentes parties

▸ Les glandes masculines

Les testicules sont logés dans le scrotum (extra-abdominal). Ils ont deux fonctions : fonction endocrine : fabrication de la testostérone par les cellules de Leydig, fonction exocrine : production des spermatozoïdes par les tubes séminifères.

▸ Les voies génitales

Épididyme : stockage et maturation des spermatozoïdes.

Canaux déférents : environ 45 cm assurent le transport des spermatozoïdes jusqu'à l'ampoule déférentielle (derrière la vessie) qui sert de réservoir. Ils reçoivent les sécrétions des glandes annexes.

Urètre : canal excréteur allant de la vessie à l'extérieur. Il est commun à l'urine et au sperme.

Au niveau du pénis (organe de copulation), il est entouré par les organes érectiles, corps caverneux et corps spongieux.

▸ Les glandes annexes

Les vésicules séminales : elles sécrètent le liquide séminal qui assure la survie des spermatozoïdes. La jonction des vésicules séminales et du canal déférent forme le canal éjaculateur.

La prostate : elle entoure l'urètre prostatique. Elle fabrique le liquide prostatique qui est déversé dans l'urètre et qui facile le déplacement des spermatozoïdes.

Les glandes de Cowper : elles libèrent avant l'éjaculation un liquide alcalin qui neutralise l'acidité de l'urètre et lubrifie le sperme.

Spermatogénèse

▸ Définition

C'est l'ensemble des phénomènes qui transforment les cellules souches masculines ou spermatogonies (2n) en spermatozoïdes ou gamètes masculins (n). Le passage du stade diploïde (2n) au stade haploïde (n) est réalisé par la méiose.

▸ Déroulement de la spermatogenèse

Elle dure 74 jours. Elle commence à la puberté et dure jusqu'à la mort.

400 millions de spermatozoïdes peuvent être fabriqués par jour.

La spermatogénèse se déroule dans les tubes séminifères des testicules.

Fig. 62. **La spermatogénèse.**

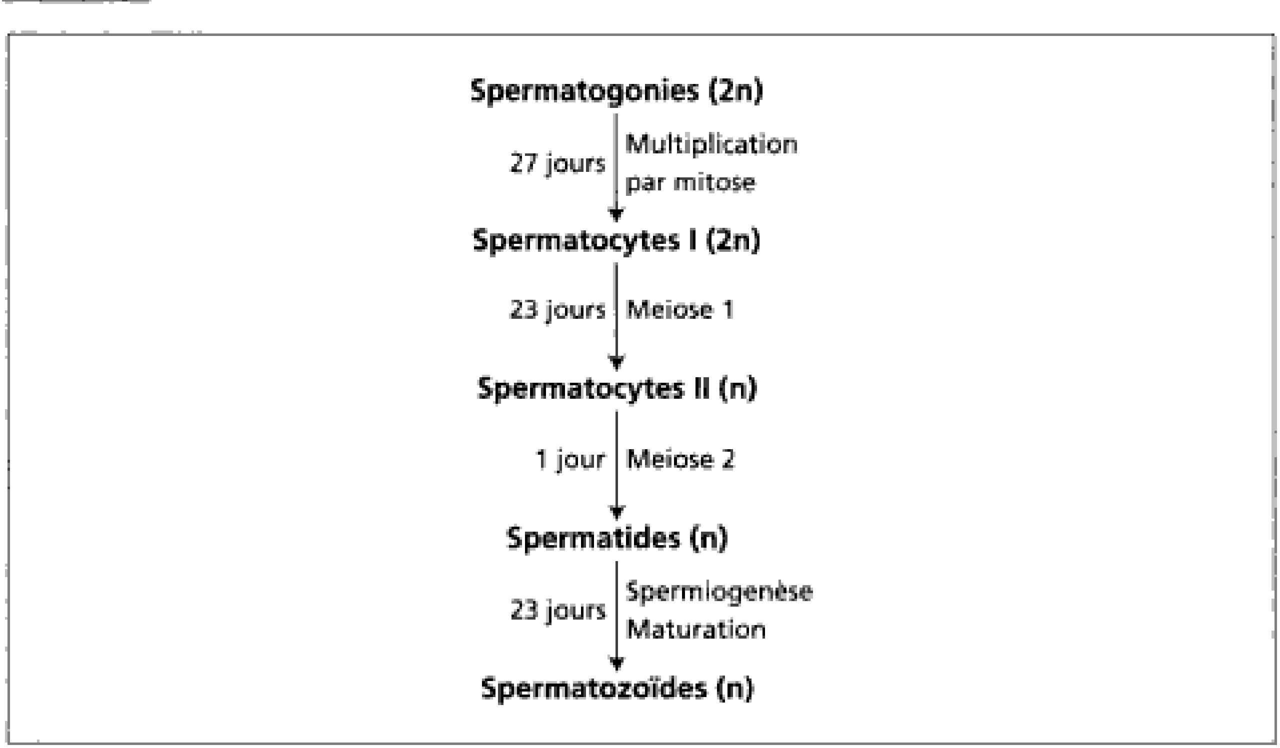
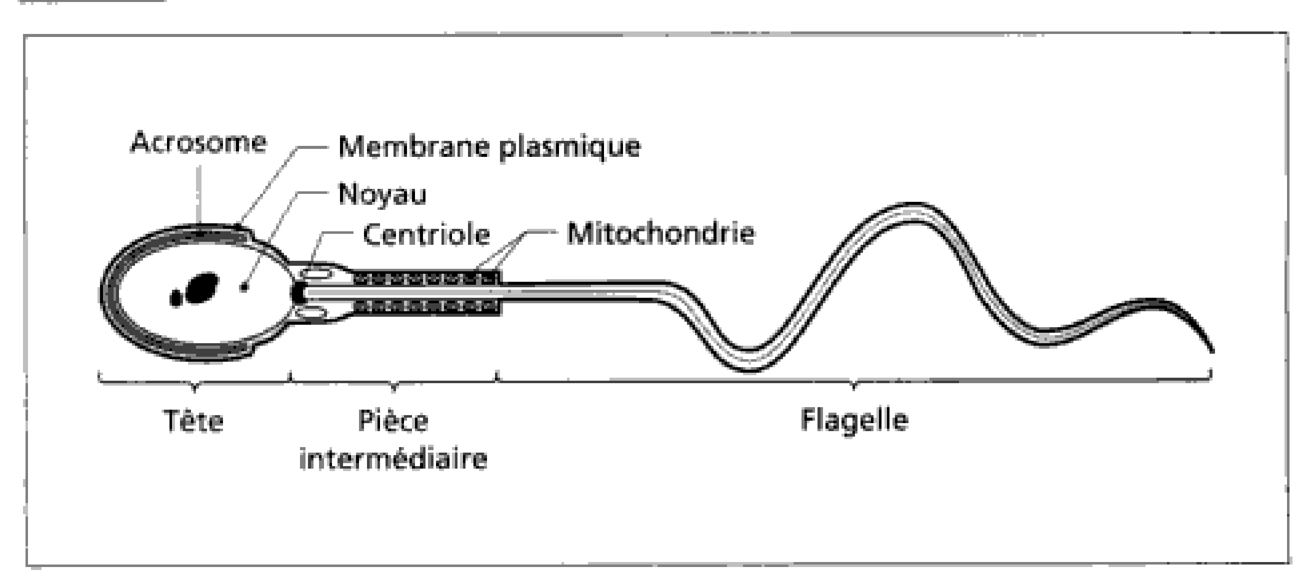


Fig. 63. **Structure du spermatozoïde.**

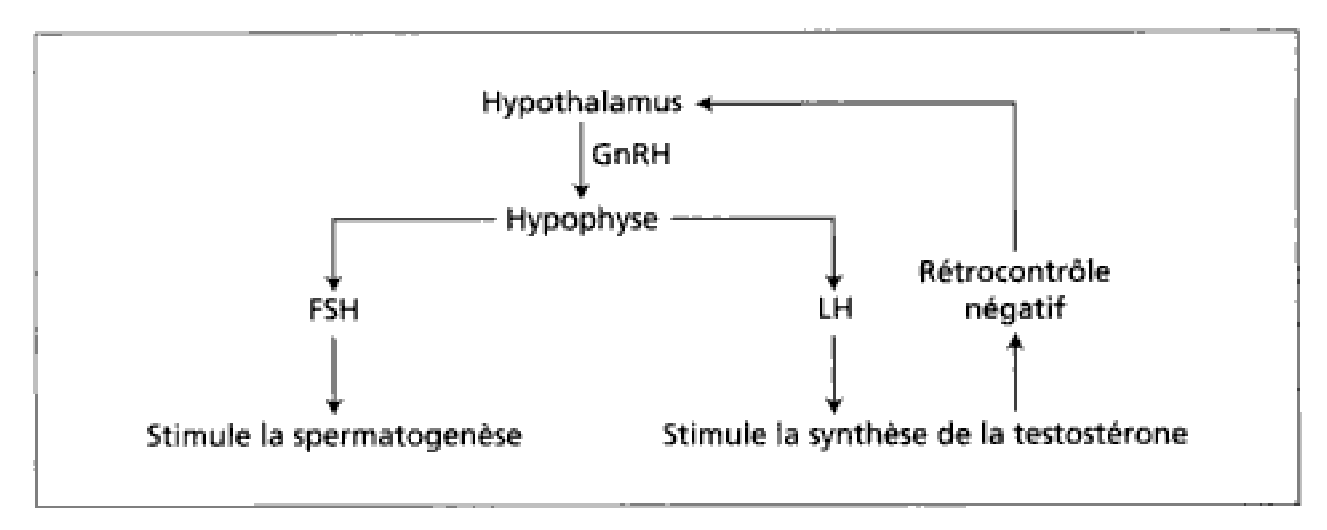


Un spermatozoïde mesure environ 100 µm, il est mobile grâce au flagelle.

Régulation hormonale du fonctionnement testiculaire

Le fonctionnement testiculaire est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

L'hormone masculine principale est la testostérone fabriquée par les cellules de Leydig.



La testostérone a pour fonctions :

- le développement des organes du tractus génital,
- la stimulation de la spermatogenèse,
- le développement musculaire et squelettique de type masculin,
- le développement du système pileux,
- la modification de la voix (raucité).

Le sperme est constitué des spermatozoïdes et du liquide séminal provenant des sécrétions des glandes annexes.

L'éjaculation est l'émission du sperme lors de la copulation. Le volume normal de l'éjaculat est de 2 à 5 ml. Le nombre de spermatozoïdes est de 50 à 130 millions/ml.

Le spermogramme permet d'étudier la morphologie, la mobilité, la quantité et la qualité des spermatozoïdes et du liquide spermatique. Certaines anomalies peuvent survenir :

- **azoospermie** : absence de spermatozoïdes (< 1 million/ml),
- **l'oligospermie** : moins de 20 millions de spermatozoïdes/ml, risque d'hypo fécondité,

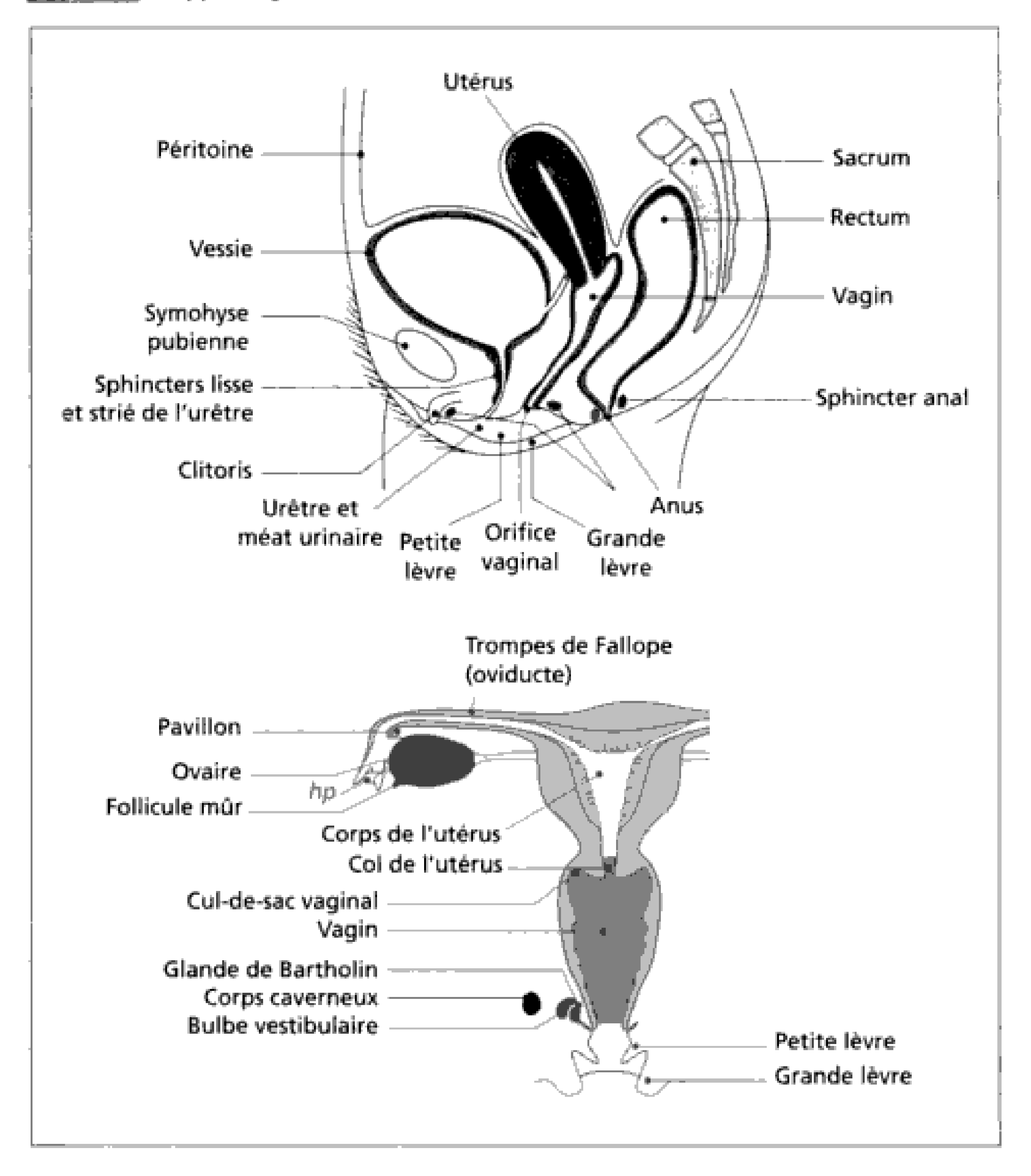
- **l'asthénozoospermie** : moins de 50 % de spermatozoïdes mobiles une heure après l'éjaculation,
- **la tératozoospermie** : moins de 30 % de spermatozoïdes normaux.

L'appareil génital féminin

L'appareil féminin est constitué :
- de deux ovaires,
- d'un utérus,
- des trompes utérines.

Schéma de l'appareil génital féminin

Fig. 64. **L'appareil génital féminin.**



Étude de l'ovaire et de ses fonctions

C'est un organe de forme ovale qui a la propriété de fabriquer les ovules (glande exocrine) mais aussi de synthétiser œstrogène et progestérone (glande endocrine) : c'est donc une glande mixte.

La formation des ovules se déroule au niveau d'amas de cellules situés à la périphérie de l'ovaire (cortex ovarien), qui portent le nom de follicules.

À la naissance, la toute petite fille possède à peu près un million de follicules ; après la naissance, plus aucun follicule ne sera formé. Seulement 400 de ces follicules arrivent à maturité, chacun donnant un ovule.

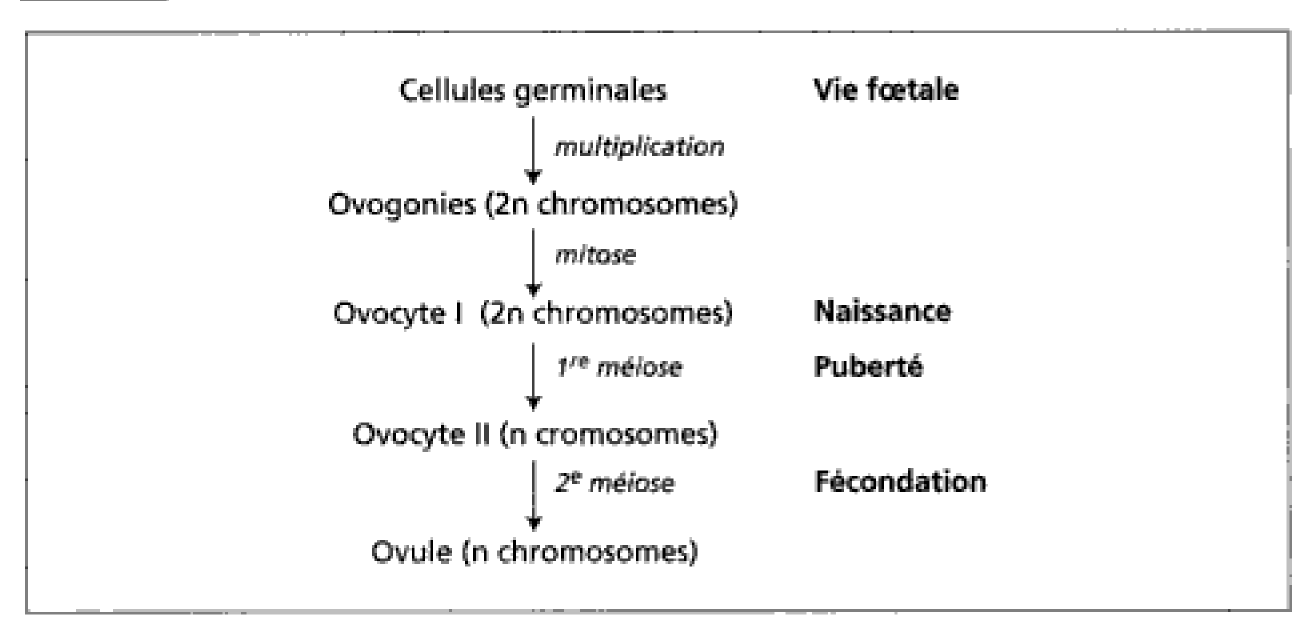
À la puberté, au moment de l'apparition des cycles menstruels, se déclenche la maturation du follicule qui libérera l'ovule.

Cet ovule suit une maturation particulière appelée ovogenèse.

Ovogenèse

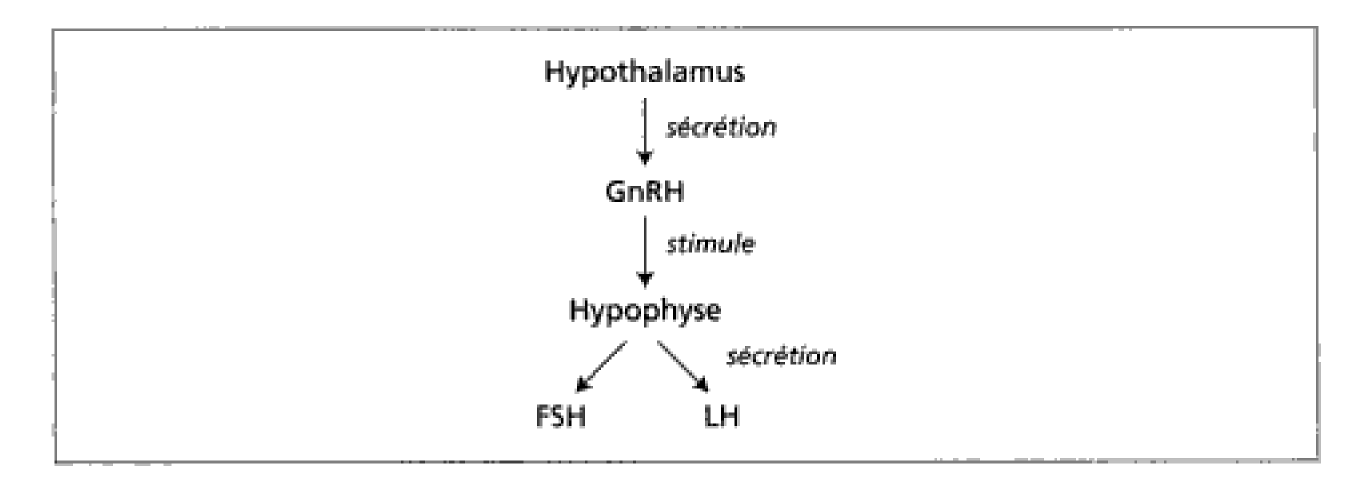
Pendant le développement du fœtus de sexe féminin, il y a multiplication de cellules indifférenciées appelées ovogonies qui vont subir un certain nombre de divisions, les unes pendant la vie fœtale, les autres à partir de la puberté.

Fig. 65. **Schéma de l'ovogenèse.**



Déterminisme neuro-hormonal de la physiologie sexuelle

▸ Les hormones sexuelles féminines



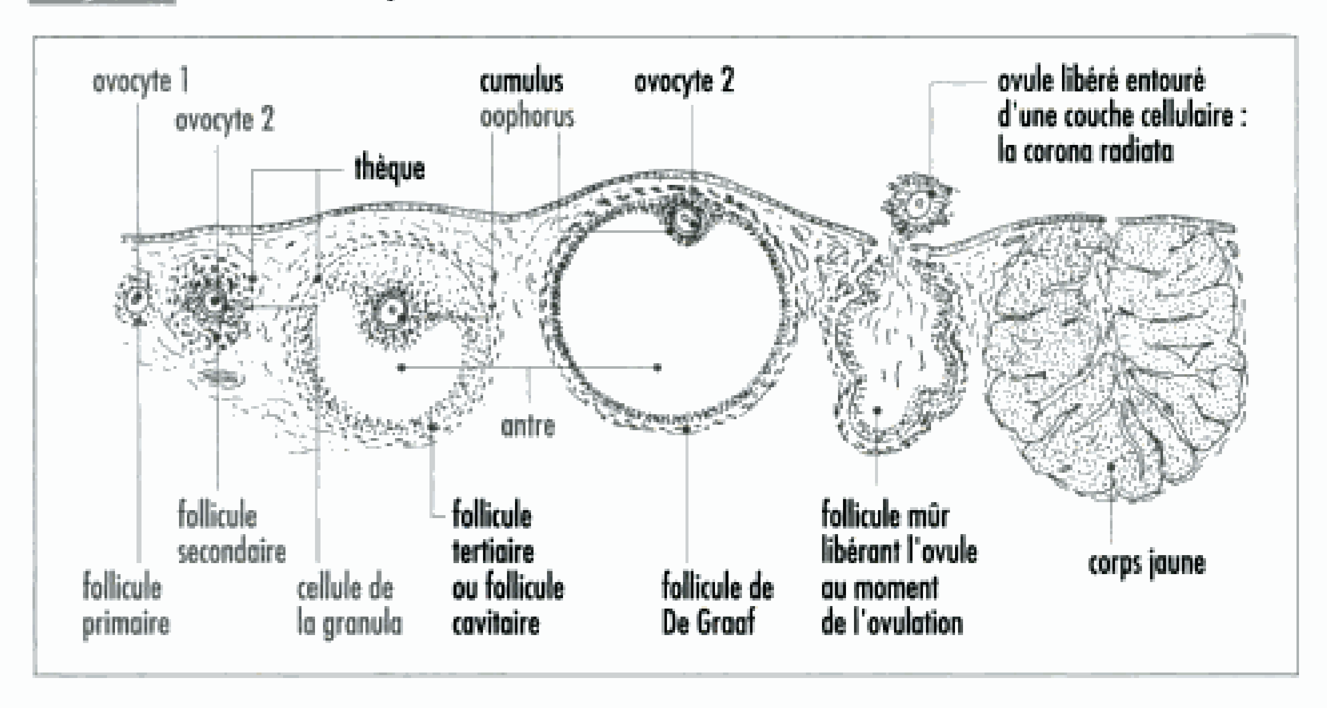
- FSH permet la maturation de l'ovocyte en follicule et va permettre la libération d'œstrogènes par l'ovaire.
- LH favorise l'ovulation, transforme le follicule à maturité en corps jaune une fois l'ovule libéré et permet la libération de progestérone par le corps jaune.

▸ Les cycles sexuels chez la femme

L'activité génitale féminine est caractérisée par une succession régulière de cycles, chaque cycle durant en moyenne 28 jours. Au cours de ces cycles, on observe des modifications au niveau de la plupart des organes de l'appareil génital.

▹ *Cycle ovarien*

Fig. 66. **Schéma du cycle ovarien.**



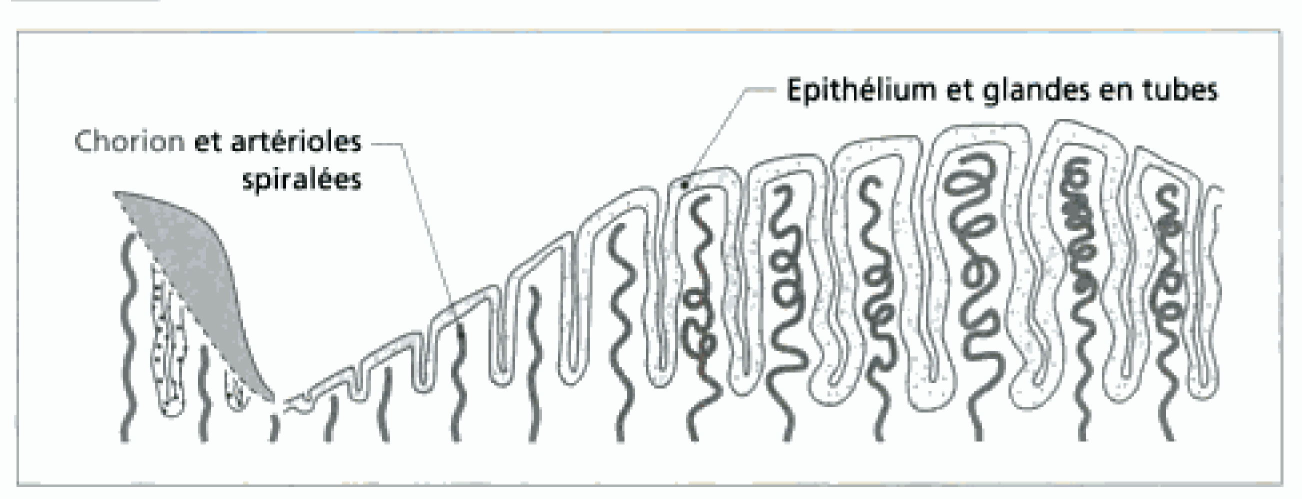
Du 1er au 14e jour du cycle : maturation du follicule qui, au bout du 14e jour éclate et libère son ovule. Cet ovule s'engage dans une trompe, le follicule se rétracte et se transforme en corps jaune.

Du 14e au 28e jour :

- l'ovule est fécondé, le corps jaune augmente en volume et sécrète de la progestérone.
- l'ovule n'est pas fécondé, le corps jaune s'atrophie et disparaît au 28e jour.

▹ *Cycle utérin*

Fig. 67. **Schéma du cycle utérin.**



Du 1e au 4e jour : élimination de la muqueuse utérine avec hémorragies si l'ovule n'a pas été fécondé ; on parle de menstruation.

Du 4e au 14e jour : régénération de la muqueuse utérine.

Du 14e au 28e jour : la muqueuse forme des cryptes qui peuvent favoriser la nidation de l'ovule s'il est fécondé. En l'absence d'ovule fécondé, reprise d'un nouveau cycle.

▹ ***Cycle hormonal***

Fig. 68. **Schéma du cycle hormonal.**

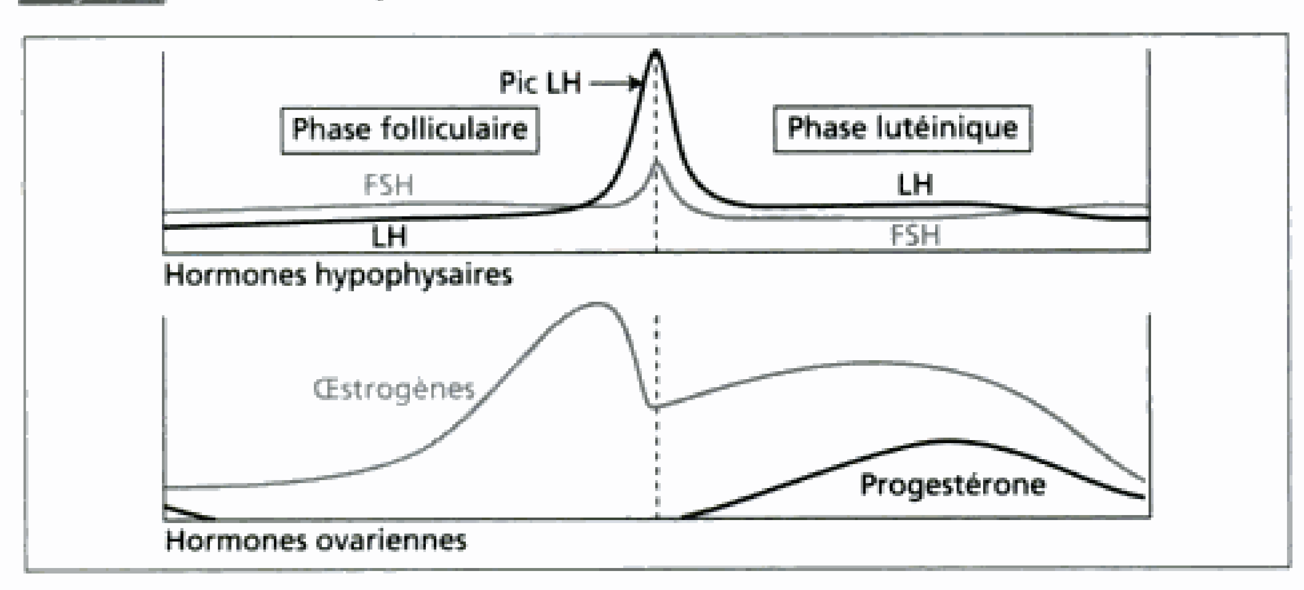


Fig. 69. **Maturation des follicules.**

Follicules primordiaux
Follicules primaires
Thèque externe
Thèque interne
Zone granuleuse
Liquide folliculaire
Zone pellucide
Follicule cavitaire
Ovocyte

On distingue 2 phases avec une étape intermédiaire :

Du 1er au 14e jour : phase folliculaire avec sécrétion hypophysaire de FSH et LH et sécrétion ovarienne d'œstrogènes.

Au 14e jour : Libération importante de LH et moins importante de FSH qui entraîne l'éclatement du follicule et la libération de l'ovule.

Du 15e au 28e jour : phase lutéinique ou lutéale ; sécrétion hypophysaire de FSH et LH, sécrétion ovarienne d'œstrogènes et de progestérone en grande quantité ; en l'absence de fécondation, le corps jaune s'atrophie et donc la sécrétion de progestérone devient très faible lorsqu'un nouveau cycle commence.

▹ ***Cycle vaginal***

Pendant la phase folliculaire, la sécrétion vaginale est claire, abondante et fluide, elle va faciliter le passage des spermatozoïdes au niveau du col de l'utérus en cas de rapport sexuel.

Pendant la phase lutéinique, la sécrétion vaginale devient plus épaisse et fait obstacle à la remontée des spermatozoïdes.

La reproduction

La reproduction est le processus biologique qui assure la perpétuation de l'espèce par la création d'une nouvelle génération à partir d'individus dits géniteurs.

Dans l'espèce humaine, la reproduction est sexuée.

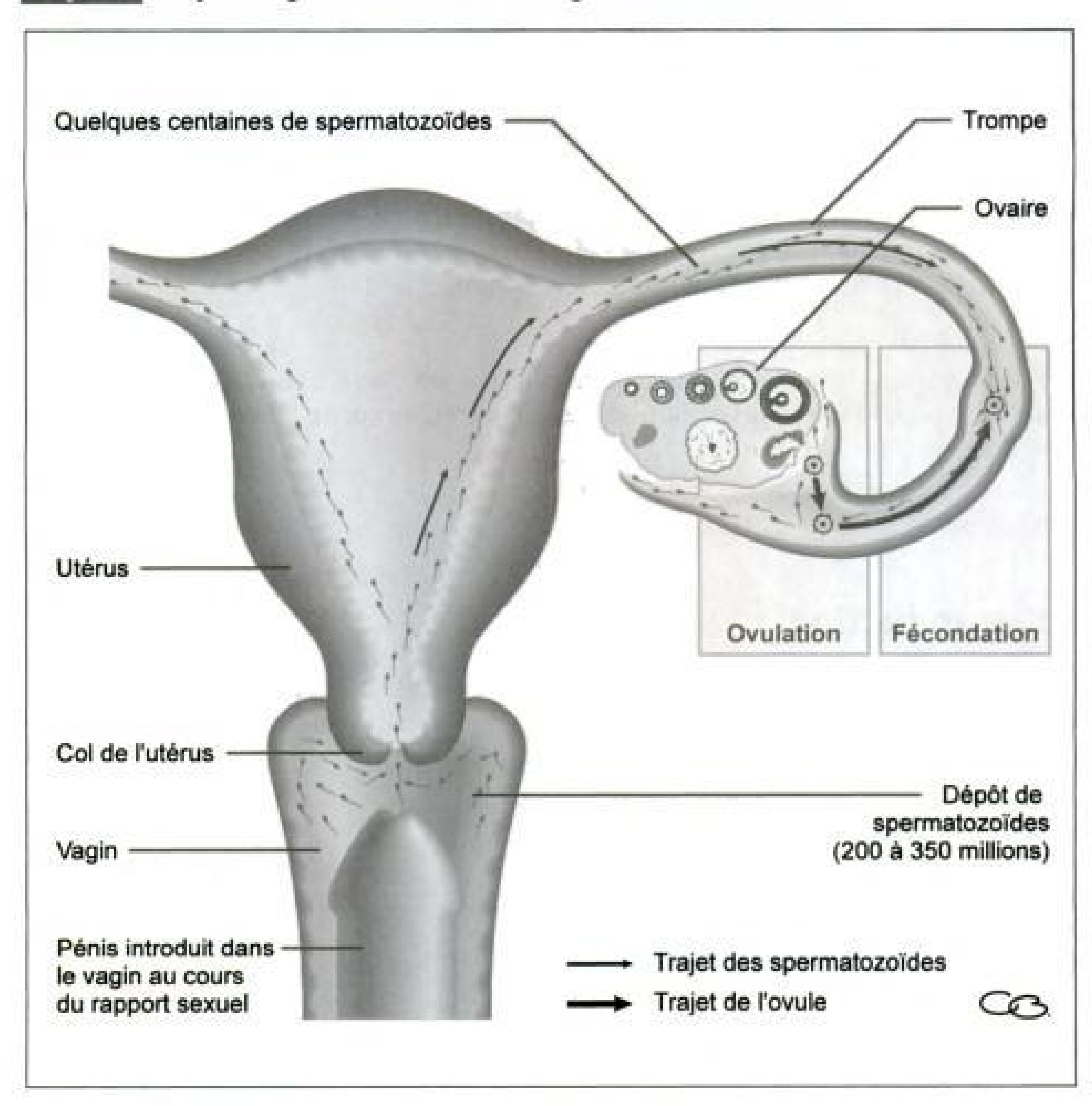
La reproduction est le résultat d'un ensemble d'actes :
- acte sexuel ;
- fécondation ;
- nidation ;
- gestation ;
- accouchement.

La fécondation

C'est la fusion d'un ovocyte II et d'un spermatozoïde au niveau de la trompe utérine.

La formation de l'œuf ou zygote diploïde (2n) contenant le patrimoine génétique du bébé s'appelle la caryogamie. La 1re division de l'œuf commence immédiatement.

Fig. 70. **Trajet des gamètes dans les voies génitales de la femme.**



La nidation

L'œuf progresse dans la trompe puis entre en contact vers le 6e jour avec la muqueuse utérine où il s'implante : c'est la nidation.

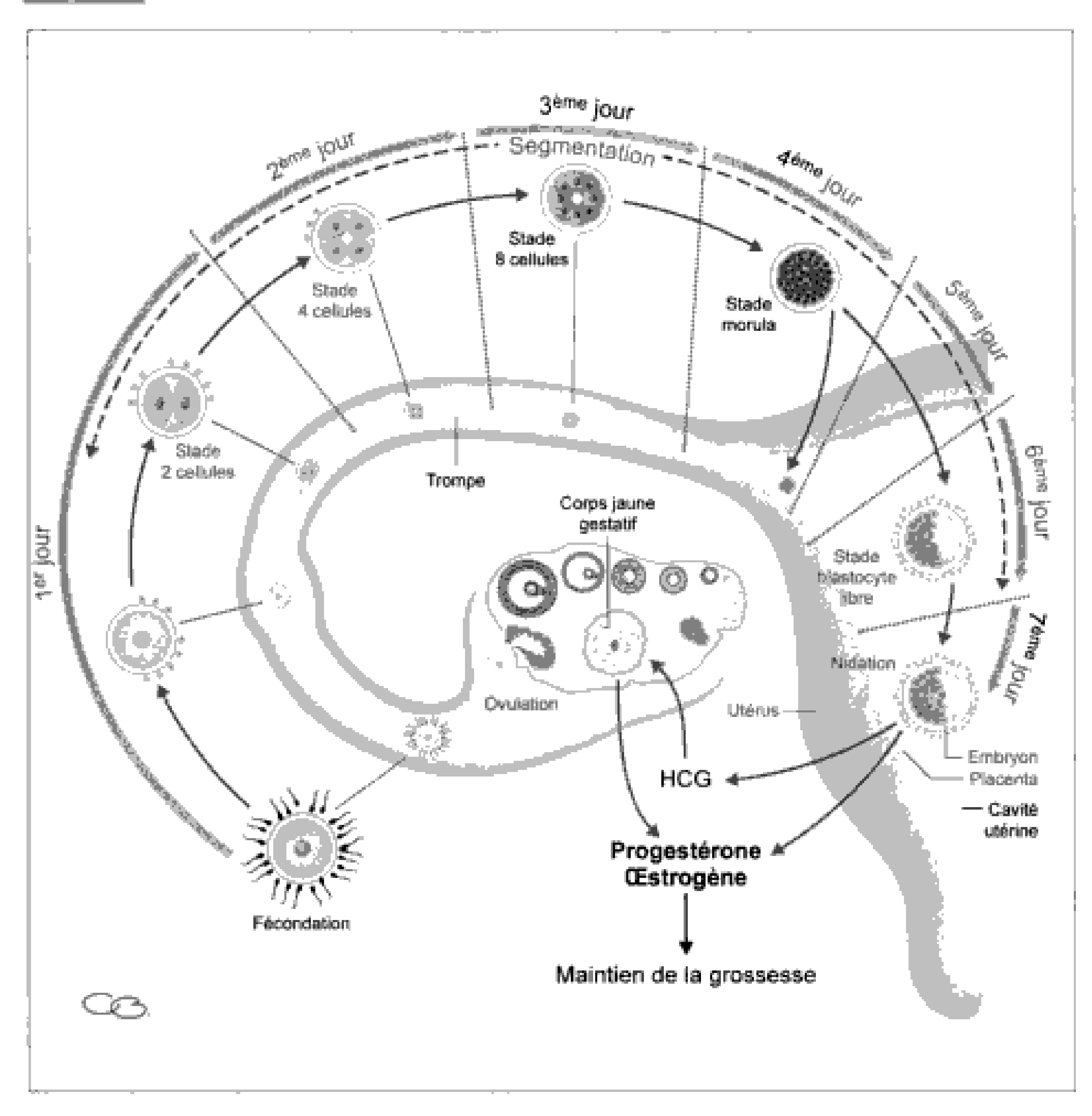
Cette implantation entraîne la production d'hCG (hormone gonadotrophine chorionique). Cette hormone est le message qui empêche la régression du corps jaune et stimule la production de progestérone indispensable à la grossesse.

L'hCG bloque la sécrétion de FSH et de LH pour empêcher toute ovulation pendant la grossesse.

À partir de la 8e semaine, le placenta prend le relais du corps jaune.

La fraction β de l'hCG est détectable dans les urines et quantifiable dans le sang, ce qui permet de diagnostiquer la grossesse.

Fig. 71 : **De la fécondation à la nidation.**



La grossesse

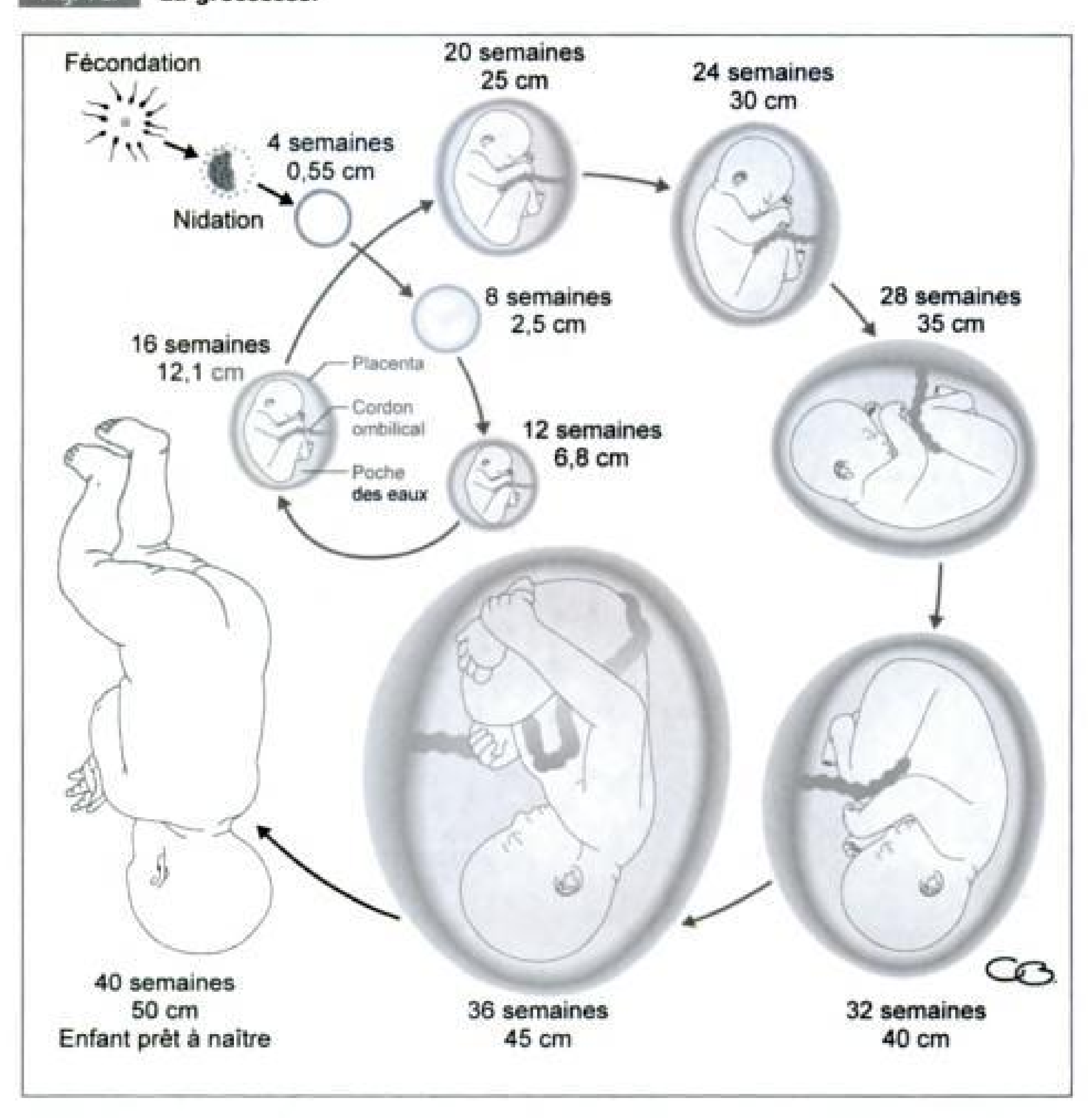
Elle se définit comme l'espace de temps compris entre la fécondation et l'accouchement.

On mesure sa durée en semaine d'aménorrhée (SA) : 37-41 semaines d'aménorrhée.

Elle comporte différentes étapes :

- l'embryogenèse ou développement embryonnaire qui se termine à 10 SA. L'embryon mesure environ 3 cm. C'est la période de risque maximal ;
- le développement fœtal qui commence au 3e mois de la vie intra-utérine et consiste en la maturation des organes du fœtus ;
- l'accouchement.

Fig. 72. **La grossesse.**



Le placenta

Le placenta prend le relais du corps jaune à la 8ᵉ semaine d'aménorrhée. C'est un disque de 20 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur, pesant environ 500 g.

Le cordon ombilical relie le fœtus au placenta. Il représente la voie de communication vasculaire entre la mère et le fœtus. Il renferme 2 artères ombilicales et une veine ombilicale.

La circulation fœtomaternelle met en commun deux circulations (fœtale et maternelle), sans jamais de contact entre le sang maternel et le sang fœtal.

Le placenta est l'organe d'échange entre le fœtus et la mère. Il a plusieurs rôles :

- un rôle nutritionnel : il apporte les nutriments au fœtus ;
- un rôle respiratoire : il apporte l'oxygène par la veine ombilicale ;
- un rôle excréteur : il élimine les déchets grâce aux artères ombilicales ;
- un rôle protecteur : il crée une barrière face à la plupart des bactéries (sauf le tréponème de la syphilis) mais il laisse passer certains virus (rubéole, varicelle CMV, etc.) et certains protozoaires (toxoplasme, plasmodium). Des substances toxiques et/ou médicamenteuses, surtout les liposolubles, franchissent la barrière placen-

taire : l'alcool, les opiacés, la nicotine. Les grosses molécules ne passent pas (héparines, insulines) ;
- un rôle immunologique : il laisse passer les anticorps maternels (IgG) qui protègent l'enfant jusqu'à 6 mois après la naissance ;
- un rôle endocrinien : production d'hCG, progestérone.

Fig. 73. **Villosités du placenta humain.**

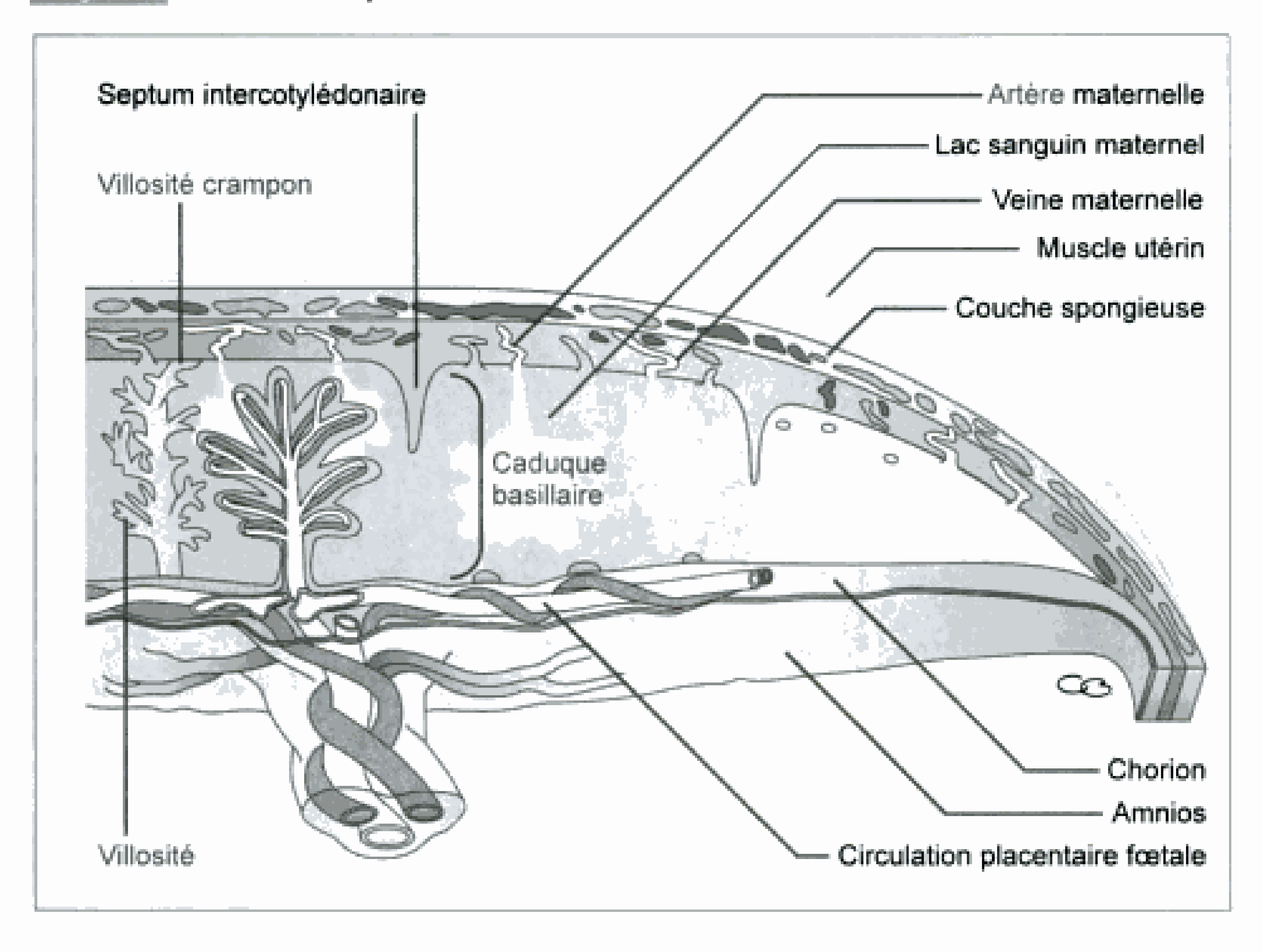
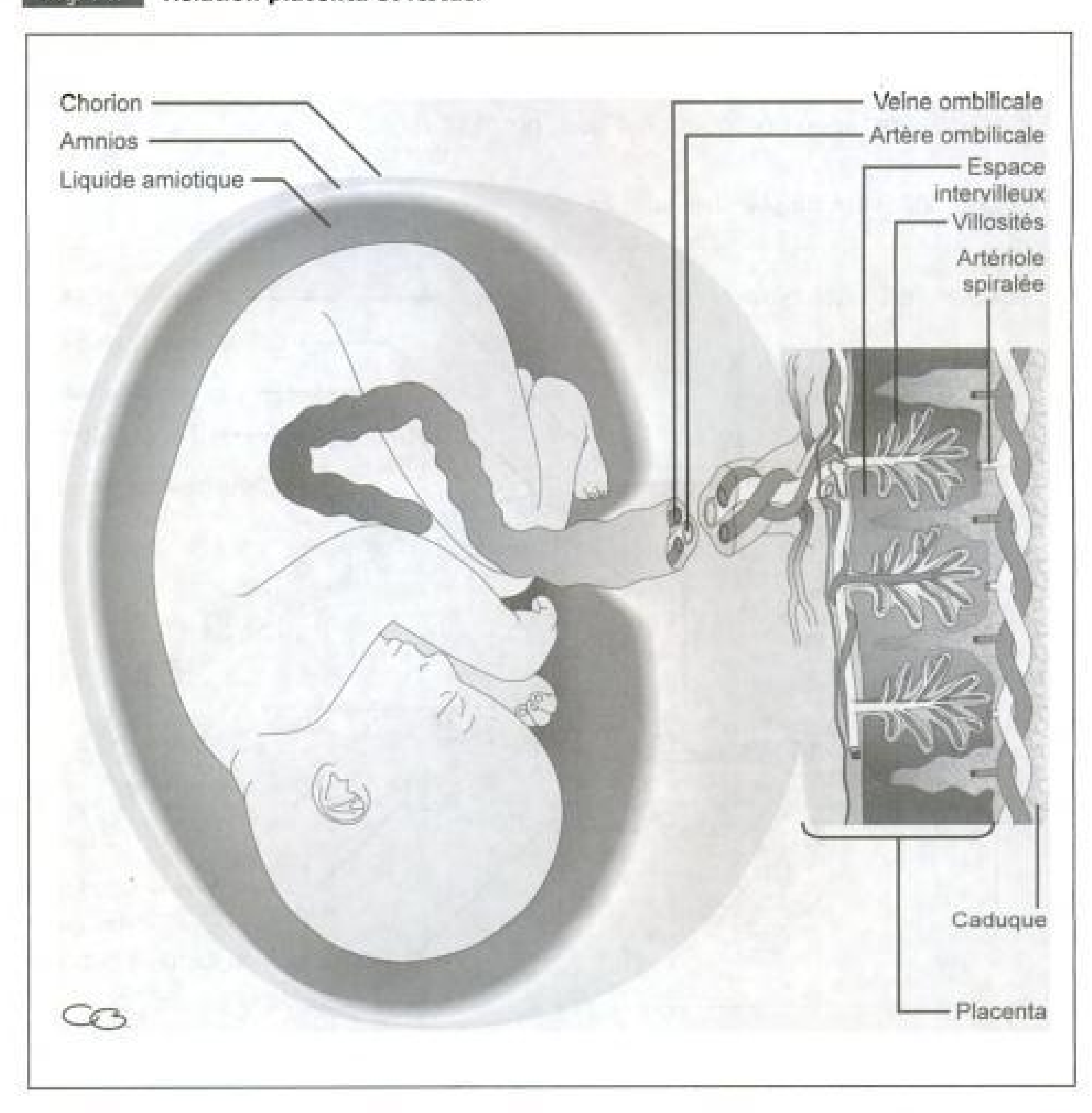


Fig. 74. **Relation placenta et fœtus.**

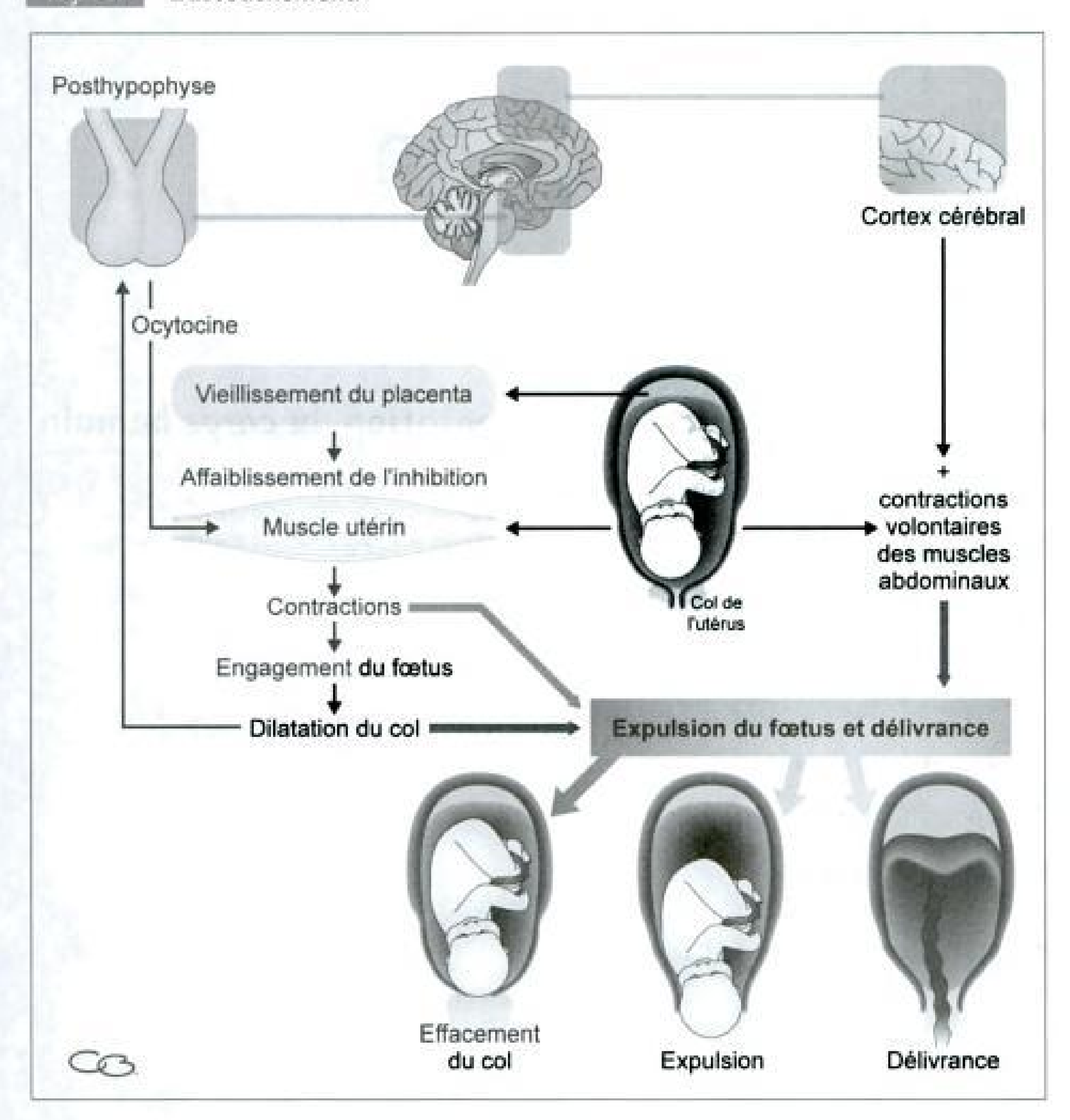


L'accouchement

Au terme de la grossesse, le déclenchement du travail est sous contrôle hormonal. Le travail comporte 3 étapes :

- effacement et dilatation du col ;
- expulsion du fœtus ou accouchement proprement dit ;
- délivrance : expulsion du placenta.

Fig. 75. **L'accouchement.**



Réponses aux applications pratiques

Chapitre 1 : Organisation et orientation du corps humain

1. *Organes n'appartenant pas à la cavité thoracique : b) et c).*
2. *Organes appartenant à la cavité abdominale : a), b) et c).*
3. *Appareil urinaire : a), c) et d).*
4. *Appareil génital féminin : a), b) et c).*
5. *Appareil respiratoire : a), c), d) et e).*
6. *Appareil circulatoire : a), b), c) et d).*
7. *Appareil digestif : a), b), c) et d).*
8. *Système endocrinien : a), b), c) et e).*

Chapitre 2 : Cellule et hérédité

Exercice 1

1. *a) et c).*
2. *a).*
3. *a) et c)*
4. *c).*
5. *c).*

Exercice 2

	Cellule bactérienne	Cellule végétale	Cellule humaine
Noyau vrai		×	×
Mitochondries		×	×
1 chromosome unique	×		

	Cellule bactérienne	Cellule végétale	Cellule humaine
Cellule diploïde		×	×
Chloroplaste		×	
Paroi pectocellulosique		×	
Mitose		×	×
Scissiparité	×		
Réticulum endoplasmique		×	×
Plasmide	×		
Appareil de Golgi		×	×
Respiration fermentation			×

Chapitre 3 : Tissus

1. *Épithélium.*
2. *Épithélium de revêtement.*
3. *Chorion.*
4. *Épiderme.*
5. *Glande endocrine.*
6. *Glande tubuleuse.*
7. *Acinus.*
8. *Endothélium.*
9. *Tissu conjonctif.*
10. *Cartilage.*
11. *Névroglie.*
12. *Séreuse.*
13. *Glande amphicrine.*
14. *Plasma.*
15. *Tissu musculaire.*

Chapitre 5 : Système nerveux

1. *Légendes du schéma :*
   1) *noyau*
   2) *dendrite*
   3) *axone*
   4) *arborisation terminale de l'axone*
   5) *corps du neurone*

Chapitre 6 : Système endocrinien

1. *L'hormone est une substance sécrétée par une glande endocrine qui est déversée dans le sang et qui agit sur un organe cible.*
2. *Tableau complété :*

Glandes	Hormone(s) sécrétée(s)
Surrénales	Aldostérone, adrénaline, testostérone, cortisol
Thyroïde	T3 et T4
Parathyroïdes	Parathormone
Pancréas	Insuline, glucagon

3. *Rétrocontrôle : en cas d'excès d'hormone dans le sang, il y a diminution, voire arrêt de sécrétion de cette hormone par la glande endocrine.* Exemple *: le cortisol lors de la prise d'anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) à long terme.*
4. *Les trois familles d'hormones : hormones aminées, protéiques et stéroïdes.*
5. *Faux, de nombreuses hormones se trouvent en même temps dans le sang.*
6. *L'hormone de croissance GH ou STH favorise la synthèse des protéines.*
7. *Lieu de synthèse de l'ADH : l'hypophyse.*
8. *Tableau complété :*

Hormones hypophysaires	Rôles
ADH	Réabsorption d'eau au niveau rénal
Prolactine	Régulation de la lactation
TSH	Régulation de la thyroïde
ACTH	Régulation des surrénales
Ocytocine	Déclenche le travail à l'accouchement, favorise l'émission de lait

Chapitre 7 : L'œil

1. *Vrai ou faux.*
   a) *Vrai.*
   b) *Faux, c'est la pupille.*
   c) *Vrai.*
   d) *Faux, entre la rétine et le cristallin.*
   e) *Faux, au centre de la rétine, à l'exception du point aveugle.*
   f) *Vrai.*
2. *Acuité visuelle : grandeur qui permet de mesurer la capacité de l'œil à distinguer deux points situés très près l'un de l'autre.*
3. *Définitions.*
   a) *Punctum remotum : point situé à une distance à partir de laquelle l'œil va devoir accommoder pour avoir une image nette sur la rétine.*
   b) *Punctum proximum : point à partir duquel aucune accommodation n'est possible, l'image sur la rétine sera floue.*
4. *Tableau complété :*

	Cellules à cônes	Cellules à bâtonnets
Vision du détail	X	
Vision crépusculaire		X
Vision des couleurs	X	
Vision des formes		X
Vision diurne	X	

Chapitre 7 : La peau

1. *Vrai ou faux.*
   a) *Faux, ce sont les glandes sudoripares.*
   b) *Faux, la couche externe est l'épiderme.*
   c) *Vrai.*
   d) *Faux.*
   e) *Faux, les glandes sont exocrines.*
   f) *Faux, c'est une vésicule.*
   g) *Vrai.*
2. *Deux sécrétions de la peau : le sébum et la sueur.*
3. *Les trois couches constituant la peau : épiderme, derme, hypoderme.*

4. *Rôle protecteur, rôle dans la thermorégulation, rôle d'information, rôle dans la synthèse de la vitamine D, rôle protecteur et rôle d'élimination.*

5. *Papule : surélévation solide de forme variable, résistante, couleur rose à rouge, ne contenant pas de liquide, formée par infiltration de la couche superficielle du derme. Elle disparaît sans laisser de cicatrice.*

Chapitre 8 : Appareil cardiovasculaire

1. *Légendes à porter sur la fig. 36.*
   1) *Aorte.*
   2) *Veine cave supérieure.*
   3) *Oreillette droite.*
   4) *Veine cave inférieure.*
   5) *Valvule tricuspide ou auriculo-ventriculaire droite.*
   6) *Ventricule droit.*
   7) *Ventricule gauche.*
   8) *Valvules sigmoïdes.*
   9) *Valvule mitrale ou auriculo-ventriculaire gauche.*
   10) *Les quatre veines pulmonaires.*
   11) *Oreillette gauche.*
   12) *Artère pulmonaire.*
   13) *Septum interventriculaire.*
   14) *Péricarde.*
   15) *Myocarde.*
   16) *Endocarde.*

Chapitre 9 : Milieu intérieur et sang

1. *Légendes à porter sur la fig. 46.*
   1) *Grande veine lymphatique.*
   2) *Veine sous-clavière droite.*
   3) *Veine sous-clavière gauche.*
   4) *Canal thoracique.*
   5) *Citerne de Pecquet.*
   6) *Chylifères.*
   7) *Ganglions.*

2. *Le sérum est obtenu à partir du plasma après élimination des protéines de l'hémostase surtout le fibrinogène.*

3. *L'érythropoïétine qui stimule la fabrication et la maturation des globules rouges est produite par les reins. En cas d'insuffisance rénale, cette hormone est moins produite,*

le patient souffre d'anémie et d'asthénie, combattue par une administration d'EPO et de Fer (pour une hémoglobine fonctionnelle).

4. *Plus on monte en altitude, plus la teneur en O_2 de l'air diminue. L'organisme fabrique alors plus de globules rouges pour capter plus facilement toute trace d'oxygène. Les hématies vivant près de 4 mois, une fois redescendu à l'altitude habituelle, les globules rouges sont toujours présentes et augmente l'oxygénation aérobie du sujet. Mieux oxygéné, il est moins fatigué et lutte mieux contre les infections. La durée de séjour minimale nécessaire est d'une semaine.*
5. *Fumer produit du monoxyde de carbone qui est inhalé. Le CO se fixe plus de 260 fois plus à l'hémoglobine que l'O_2. Il faudra donc plusieurs jours pour déplacer le CO fixé et récupérer cette hémoglobine pour les échanges gazeux.*
6. *La fixation du CO à l'hémoglobine est plus forte que celle de l'O_2 (plus de 260 fois supérieure). Le sujet inhalant du CO (chauffage mal réglé) s'asphyxie progressivement : il n'y a plus d'apport en O_2 ni d'élimination du CO_2. Un séjour en caisson hyperbare peut sauver la victime.*
7. *L'alcool est un vasodilatateur. En milieu froid et encore plus en hypothermie, le corps privilégie la circulation du sang dans les organes vitaux (cerveau – viscères) provoquant une vasoconstriction dans les membres périphériques. La vasodilatation provoquée par l'absorption d'alcool va mener le sang chaud vers la périphérie, où il va se refroidir. De retour vers les organes vitaux, cette baisse de température peut mener à un collapsus.*

Chapitre 10 : Appareil respiratoire

1. *Éléments constitutifs de l'appareil respiratoire : fosses nasales, pharynx, larynx, trachée, bronches, poumons.*
2. *Ordre décroissant : poumon, lobe, bronche segmentaire, lobule, alvéole.*
3. *Le poumon droit possède trois lobes.*
4. *Fréquence respiratoire chez un sujet sain au repos : 14 à 18 cycles d'inspiration et d'expiration par minute.*
5. *Stades de la ventilation : inspiration et expiration.*
6. *Le sang circule sous une forme liée à l'hémoglobine des hématies : l'oxyhémoglobine.*
7. *Le dioxyde de carbone circule sous trois formes : sous forme dissoute (5 %), sous forme liée à l'hémoglobine des hématies, la carboxyhémoglobine (30 %), sous forme de bicarbonates (65 %).*
8. *Capacité vitale : VC + VRI + VRE = 4,5 litres.*

Chapitre 11 : Appareil urinaire

1. *Constituants de l'appareil urinaire : reins, uretères, vessie, urètre.*
2. *Unité fonctionnelle du rein : le néphron.*

3. *Lipides, cellules sanguines, glucose (le glucose est réabsorbé plus tard) ne passent pas au niveau du glomérule.*

4. *Valeur du seuil rénal de réabsorption du glucose : 1,80 g/L.*

5. *Principaux déchets de l'organisme : urée, créatinine, ammoniaque, acide urique.*

6. *Clairance rénale : quantité de plasma que le rein peut épurer totalement d'une substance en une minute.*

7. *Le besoin d'uriner est ressenti à partir de 300 à 400 cm^3.*

8. *Phénomène physiologique de régulation :*
   a) lors d'un repas trop salé, il va y avoir diminution de sécrétion d'aldostérone entraînant une diminution de la réabsorption de sodium ;
   b) lors d'une hémorragie, il va y avoir diminution du volume plasmatique, donc augmentation de sécrétion d'ADH pour compenser la baisse de volume plasmatique et augmenter la réabsorption d'eau.

Chapitre 12 : Appareil digestif

1. *a), c) et e).*
2. *b) et c).*
3. *a), b), c), et d).*
4. *b) et e).*
5. *b), d) et e).*
6. *c) et e).*
7. *a), c) et e).*
8. *a), c), d) et e).*
9. *a), c), d) et e).*
10. *b) et e).*

Pathologie-pharmacologie

CHAPITRE 1
Diagnostic

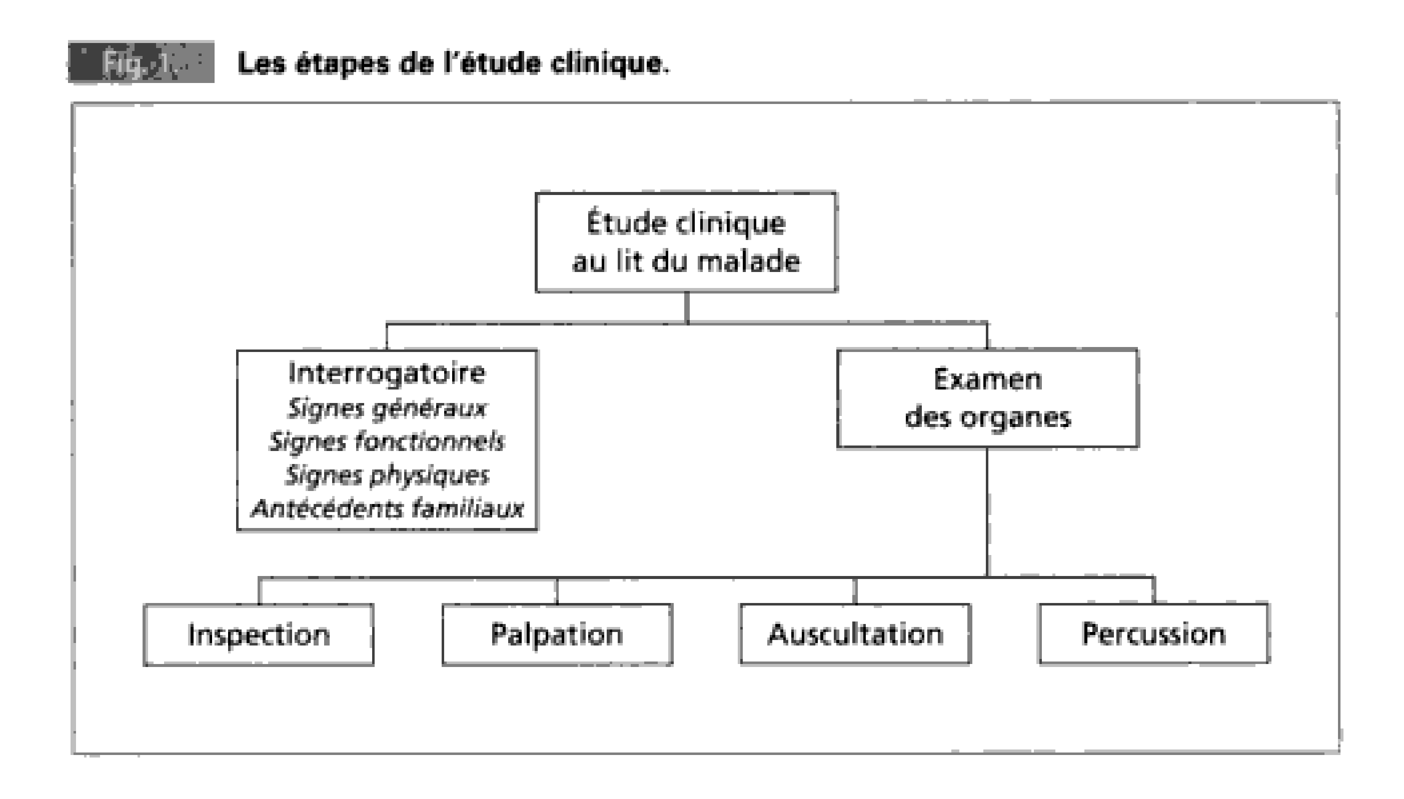
Le diagnostic est la conclusion de l'examen par le médecin sur le patient à propos de son état de santé. Il permet de déterminer le traitement.

Le pronostic est l'évolution de la maladie prévue par le médecin. Il est bon, mauvais ou réservé.

Pour effectuer le diagnostic, le médecin réalise une étude clinique du patient et, parfois, prescrit des examens paracliniques ou complémentaires.

Étude clinique

Fig. 1 **Les étapes de l'étude clinique.**



Examens paracliniques ou complémentaires

Les examens paracliniques ou complémentaires sont nombreux et fondés sur des principes physiques variés.

Examens biologiques

Nature de l'examen biologique	Lieu et motif
Examens biochimiques (réactions chimiques)	• Sur le sang : suffixe *émie* • Sur l'urine : suffixe *urie* • Sur le liquide céphalorachidien (LCR) : suffixe *rachie* • Sur d'autres prélèvements (selles, pus, exsudat)
Examens hématologiques (étude des cellules du sang et de la moelle osseuse)	• Hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS) • Myélogramme Tests de l'hémostase
Examens bactériologiques, virologiques ou parasitologiques (recherche par examen direct au microscope sur un prélèvement)	• Examen cytobactériologique des urines (ECBU) • Goutte épaisse pour le paludisme
Examens immunologiques (recherche d'anticorps spécifiques contre un antigène ou détermination d'antigènes par réaction anticorps)	• Recherche streptocoque A • Recherche hépatite virale

Tab. 1. **Lieu et motif des différents examens biologiques.**

Examens anatomopathologiques

Ils nécessitent une biopsie (prélèvement de tissu ou d'organe) ou la réalisation d'un frottis et permettent de déterminer la nature exacte d'une lésion.

Examens endoscopiques

Ils permettent l'étude de l'intérieur d'un organe, grâce à un système lumineux et à un système optique (endoscope), accessible par un orifice naturel ou après incision de la paroi.

Cet examen permet d'apprécier l'aspect de la lésion, sa topographie, son extension et de réaliser une biopsie. Parmi les différentes explorations internes possibles, citons :
- la fibrobronchoscopie : étude des bronches ;
- la laparoscopie : endoscopie de la cavité péritonéale après incision ;
- la cœlioscopie : endoscopie du petit bassin après incision.

Examens d'imagerie diagnostique

Ils utilisent plusieurs principes physiques.

Principe physique		
Rayons X	Radiologie conventionnelle Absorption des rayons X par les tissus	Sans préparation pour les os et le parenchyme pulmonaire Avec des produits de contraste iodés : • angiographie • coronarographie • urographie intraveineuse Suspension barytée pour l'appareil digestif
	Scanographie Amplification de l'absorption des rayons X	Avec ou sans produit de contraste iodé
	Ostéodensitométrie ou absorption biphotonique	Mesure de la densité osseuse
Infrarouge	Thermographie	Enregistre les rayons infrarouges émis au niveau de la surface cutanée du fait de la circulation sanguine superficielle : • diagnostic des migraines • tumeurs superficielles
Ultrasons	Échographie Ultrasons émis réfléchis par un obstacle fixe en écho	Permet l'étude sans danger du volume d'un tissu ou d'un organe, d'apprécier le contenu d'une cavité Avec ou sans produit de contraste
	Doppler Ultrasons émis réfléchis par un obstacle mobile en écho	Permet l'étude de la circulation sanguine
Isotopes **radioactifs**	Scintigraphie Utilisation d'isotopes radioactifs (iode, thallium, etc.) qui se fixent électivement sur un tissu ou un organe	• Étude des tumeurs pour rechercher les métastases • Exploration d'organes (thyroïde, rein, foie)
Champs magnétiques	IRM (image de résonance magnétique) ou RMN (résonance magnétique nucléaire)	Sans produit de contraste ou utilisation du gadolinium Image en coupe de toutes les régions de l'organisme

Tab. 2. **Principes physiques des différentes imageries diagnostiques.**

Examens par enregistrement graphique

Électrodiagnostic	Électrocardiogramme (ECG) : renseigne sur le fonctionnement cardiaque Électroencéphalogramme (EEG) : renseigne sur le fonctionnement du système nerveux central Électromyogramme (EMG) : renseigne sur le fonctionnement des muscles
Spirographie	Permet l'étude des volumes d'air mobilisés au cours de la respiration
Audiogramme	Permet d'apprécier l'acuité auditive

Tab. 3. **Nature et fonction des différents enregistrements graphiques.**

Explorations fonctionnelles

L'exploration fonctionnelle d'une glande endocrine (thyroïde, pancréas), d'un organe ou d'une fonction (fonction rénale, respiratoire) nécessite de nombreux examens para-cliniques.
L'étude d'une glande nécessite toujours une stimulation ou étude dynamique et une étude statique.

Produits de contraste

Les produits de contraste permettent d'opacifier les cavités et accentuent le contraste sur l'image radiologique entre la structure à étudier et la structure avoisinante.

Classification en fonction de l'osmolarité	Indications	Effets secondaires
Produits de contraste iodés Capacité de l'iode à absorber les rayons X		
Tri-iodés non ioniques de basse osmolarité	• Intra-artérielle – Angiographie – Coronarographie – Artériographie • Intraveineuse – Urographie – Phlébographie • Intracavitaire – Arthrographie du genou – Hystéro-salpingographie	• Extravasion • Réactions allergiques • Choc anaphylactique • Décompensation cardiaque • Thrombophlébite • Nausées • Vomissements • Sensations de chaleur • Flush • Goût métallique

Classification en fonction de l'osmolarité	Indications	Effets secondaires
	Produits de contraste iodés **Capacité de l'iode à absorber les rayons X**	
Hexa-iodés non ioniques iso-osmolaires	• Voie orale – Transit œsogastroduodénal	Le produit idéal doit : • être suffisamment concentré en iode • avoir une faible osmolalité (ce qui réduit les effets indésirables) • être non ionique (ce qui améliore la tolérance clinique) • avoir une faible viscosité (ce qui réduit les effets chimiotoxiques sur le cœur, le rein et le cerveau) • avoir une bonne hydrophilie (ce qui améliore la tolérance neurologique) • avoir une grande stabilité • avoir une toxicité systémique et neurologique minimale
Hexa-iodés ioniques de basse osmolarité	• Intra-artérielle – Angiographie • Intraveineuse – Urographie • Intracavitaire – Arthrographie du genou – Hystéro-salpingographie • Voie orale – Transit œsogastroduodénal	
Tri-iodés hydrosolubles	• Voie buvable et rectale – Opacification du tube digestif	
Iodé liposoluble	Lymphographie	
	Produits de contraste barytés **Sulfate de baryum : permet d'opacifier le tube digestif**	
Micropaque® oral et rectal Micropaque® Scanner Micropaque® colon rectal	Opacification Œsogastroduodénale par double contraste	Non absorbé au niveau digestif • Constipation • Diarrhées • Risque de fécalome chez le sujet âgé
	Produits de contraste de l'IRM **Propriétés paramagnétiques**	
Sels de gadolinium	Pathologie cérébrale et médullaire Pathologie du rachis Pathologie du corps entier	• Nausées • Vomissements • Réactions allergiques • Choc anaphylactique
Sels de gadolinium intra-articulaire	Arthrographie	• Douleurs locales

Classification en fonction de l'osmolarité	Indications	Effets secondaires
Produits de contraste de l'IRM **Propriétés paramagnétiques**		
Sel de manganèse	Lésions hépatiques	• Sensation de chaleur • Céphalées • Nausées • Crampes abdominales • Flatulences
Sels de fer : ferumoxides	Détection des tumeurs du foie	• Dyspnée • Réaction anaphylactique
Sels de fer : oxyde de fer	Exploration du tube digestif	• Diarrhées • Nausées • Crampes abdominales
Produits de contraste pour échographie **Formation de microbulles améliorant l'image échographique**		
Sonovue® Echovist® Levovist®	Échographie cardiaque Écho-doppler vasculaire	• Céphalées • Sensation de brûlure au point d'injection • Hématomes • Nausées

Tab. 4. **Différents produits de contraste, indications et effets secondaires.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Indiquez pour chaque terme cité dans le tableau suivant son type de signes : signes généraux (SG), signes fonctionnels (SF) ou signes physiques (SP) et le moyen de détection : interrogatoire (Int.), inspection (Insp.), auscultation (A), palpation (P) et/ou percussion (Pe).**

Termes	Signes	Moyens de détection
Céphalées		
Tachycardie		
Cyanose		
Myalgie		
Érythème		
Hépatomégalie		
Diarrhée		
Anorexie		

2. L'administration orale d'un produit de contraste iodée est-elle possible ?

3. Justifiez l'intérêt de la prémédication par corticoïdes lors de l'administration de produits de contraste iodés.

4. Quel type de régime alimentaire doit-on respecter lors d'un examen du côlon ?

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 2

Antalgie, anti-inflammatoires et rhumatologie

Douleur et antalgiques

La douleur est un symptôme à combattre et à respecter. Les questions des patients et le conseil de l'équipe officinale concernent le plus souvent les douleurs aiguës. Les douleurs chroniques sont considérées comme une pathologie à part entière.

La douleur est un signe d'alerte de l'organisme.

Douleur

▸ Définition

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle, désagréable, pouvant aller jusqu'à l'insupportable, d'intensité variable d'un sujet à un autre pour une même stimulation, en réponse à une atteinte de l'intégrité de l'organisme.

▸ Physiologie de la douleur

Les stimuli douloureux au niveau cutané, musculaire, articulaire, viscéral ou cérébral sont enregistrés par des nocicepteurs à l'extrémité des fibres sensitives.

L'excitation se fait par des médiateurs libérés par les tissus lésés (ions H^+, K^+, prostaglandines, leucotriènes, bradykinine, histamine, substance P et sérotonine).

Les fibres sensitives afférentes rejoignent le système nerveux central au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Ce sont les fibres A-delta et C qui font synapse au niveau de la corne postérieure avec le neurone T. Ce dernier croise jusqu'à la corne antérieure opposée et remonte ensuite jusqu'au thalamus par la voie spino-thalamique, où un troisième neurone projette le message sur le centre cortical de la douleur. Le neuromédiateur libéré au niveau des synapses est surtout la substance P.

Les enképhalines modulent le message douloureux en agissant sur les récepteurs opioïdes mu au niveau présynaptique des fibres A-delta et C où elles bloquent la libération de la substance P.

Les systèmes de contrôle de la douleur se trouvent soit au niveau médullaire par des fibres A alpha et bêta, soit par les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques permettant la libération d'endorphines.

▸ Différents types de douleur

Type de douleur	Douleur due à un excès de nociception	Douleurs par désafférentation ou neurogènes	Douleurs psychogènes
Mécanismes	Stimulation excessive des nocicepteurs	Lésion ou destruction d'une structure nerveuse	Somatisation d'un désordre émotionnel
Origine	Lésion inflammatoire, ischémique ou mécanique	Douleurs des amputés, névrites	Pas de lésion apparente
Traitement	Antalgique	Antiépileptique Antidépresseur	Médicamenteux ou non

Tab. 5. **Origines des types de douleur.**

La douleur est également définie par son caractère :

- aigu ;
- suraigu ;
- chronique.

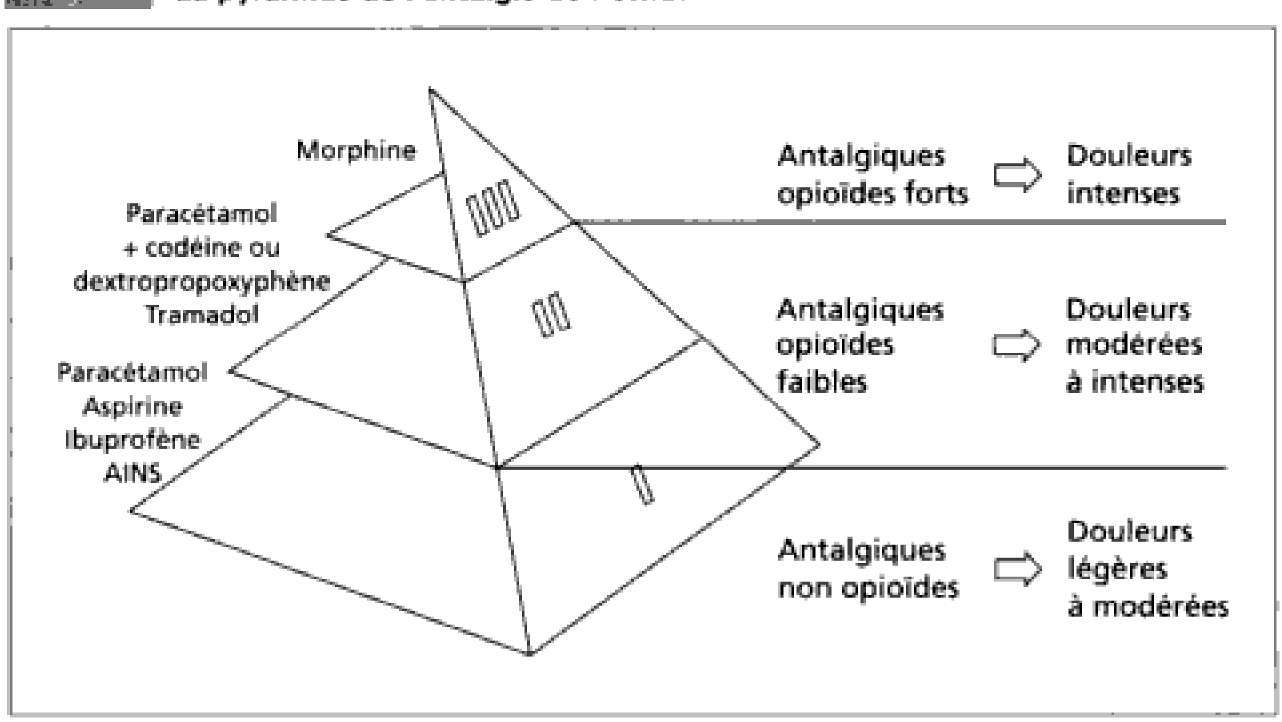
L'intensité et la sévérité de la douleur peuvent être évaluées au moyen d'échelles analogiques ou numériques.

Antalgiques

Les antalgiques sont des médicaments à action symptomatique, qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans agir sur les causes de la douleur.

▸ Classification des antalgiques

Fig. 2. **La pyramide de l'antalgie de l'OMS.**



▸ Choix du traitement

Le choix du traitement dépend de trois paramètres :

- du mécanisme algogène en cause ;
- de l'intensité de la douleur évaluée par le malade ;
- des effets secondaires et des contre-indications des médicaments antalgiques.

Principe actif	Effets secondaires	Contre-indications	Remarques
	Antalgiques de palier I		
Acide acétyl-salicylique Action centrale et périphérique	Gastralgies, hémorragies digestives, réactions allergiques Syndrome de Rey au cours d'infection virale chez l'enfant	Ulcère gastro-duodénal Hypersensibilité Risque hémorragique Grossesse : premier et troisième trimestres Varicelle chez l'enfant Déconseillé dans l'hyperuricémie	Dose maximale pour l'adulte : 2 g par prise et 6 g par jour Posologie usuelle : 1 g par prise, 3 à 4 g par prise Espacer les prises de quatre heures minimum
Paracétamol Action centrale et périphérique	Accidents allergiques Hépatotoxicité surtout chez l'insuffisant hépatique ou le sujet alcoolique et dénutri	Insuffisance hépatocellulaire Hypersensibilité	Bien toléré en dehors de l'ingestion massive (seuil toxique 10 g/24 heures) avec un risque hépatique L'antidote est N-acétyl-cystéine Espacer les prises de quatre heures minimum
Floctafénine Action périphérique	Accidents allergiques rares mais graves Choc anaphylactique trente minutes après la prise Urticaire, œdème de Quincke Dyspnée	Antécédents d'accidents allergiques Insuffisance cardiaque et coronarienne Grossesse et allaitement Prise de bêtabloquants	
AINS Action périphérique	*Cf.* chapitre AINS		
	Antalgiques de palier II		
Codéine Action centrale au niveau des récepteurs opioïdes	Nausées, vomissements Constipation Somnolence, vertiges Risque d'allergie Dépression respiratoire	Insuffisance respiratoire Hypersensibilité Grossesse Allaitement Alcool Agoniste antagoniste morphinique	Conversion en morphine Dix pour cent des patients sont génétiquement dépourvus de l'enzyme de conversion et ne sont pas soulagés par la codéine Risque de dépendance

Principe actif	Effets secondaires	Contre-indications	Remarques
Dextro-propoxyphène Action centrale au niveau des récepteurs opioïdes	Nausées et vomissements	Grossesse et allaitement Enfant de moins de 15 ans Insuffisance hépatique et rénale sévère Alcool Carbamazépine	Inhibiteur enzymatique du cytochrome P 450 Risque de dépendance
Tramadol Action centrale	*Cf.* Codéine + syndrome sérotoninergique	Insuffisance respiratoire ou hépatique Enfant de moins de 15 ans Grossesse et allaitement Épilepsie non contrôlée par un traitement IMAO Produits dépresseur du SNC	Agoniste opioïde et inhibiteur de la recapture de la sérotonine au niveau médullaire
Néfopam Action centrale	Sueur, somnolence, nausées Réactions atropiniques	Enfant de moins de 15 ans Antécédents de convulsions Rétention urétro-prostatique Glaucome par fermeture d'angle	Action centrale par inhibition de la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine Faible activité anticholinergique
		Antalgiques de palier III	
Morphine Action centrale	Nausées, vomissements Constipation, myosis Somnolence, vertiges Excitation paradoxale Dépression respiratoire (à doses modérées) Réactions allergiques	Insuffisant respiratoire et hépatique État convulsif Traumatisme crânien Grossesse et allaitement Buprémorphine	Le phénomène de tolérance serait en rapport avec la production d'antimorphine endogènes (dysnorphine, cholécystokinine) et avec l'augmentation de la sensibilité de certains récepteurs (notamment NMDA) Dépendance physique et psychique et syndrome de sevrage L'antidote est la naloxone
Autres dérivés morphiniques : fentanyl, buprénorphine, oxycodone, hydro-morphone	*Cf.* Morphine	*Cf.* Morphine	La buprénorphine subit un effet de premier passage hépatique important, il faut respecter la voie sublinguale

Tab. 6. **Les trois paliers d'antalgiques.**

Il est important de respecter la progression de prescription par palier.

Antispasmodiques

Dans les manifestations douloureuses et/ou spasmodiques au niveau de l'appareil digestif, des voies biliaires et urinaires ou d'origine utérine, la prescription s'orientera plutôt vers des antispasmodiques.

Principe actif	Effets secondaires	Contre-indications
	Antispasmodiques anticholinergiques	
Tiémonium, dihexyvérine	Effets atropiniques Sécheresse buccale Constipation Mydriase, trouble de l'accommodation Tachycardie, palpitations Rétention urinaire Confusion, hallucinations	Rétention urétro-prostatique Glaucome par fermeture d'angle Grossesse et allaitement Insuffisance coronarienne et troubles du rythme
	Antispasmodiques musculotropes	
Phloroglucinol	Réactions allergiques cutanées	Hypersensibilité
Trimébutine (à visée digestive)	Réactions allergiques cutanées	Hypersensibilité
Mébévérine (à visée digestive)	Céphalées, nausées	Hypersensibilité Enfant de moins de 6 ans

Tab. 7. **Antispasmodiques anticholinergiques et musculotropes.**

Inflammation et anti-inflammatoires

Définitions

L'inflammation est un processus général de défense de l'organisme à une agression tissulaire. C'est une réaction du tissu conjonctif et des vaisseaux qui comporte :

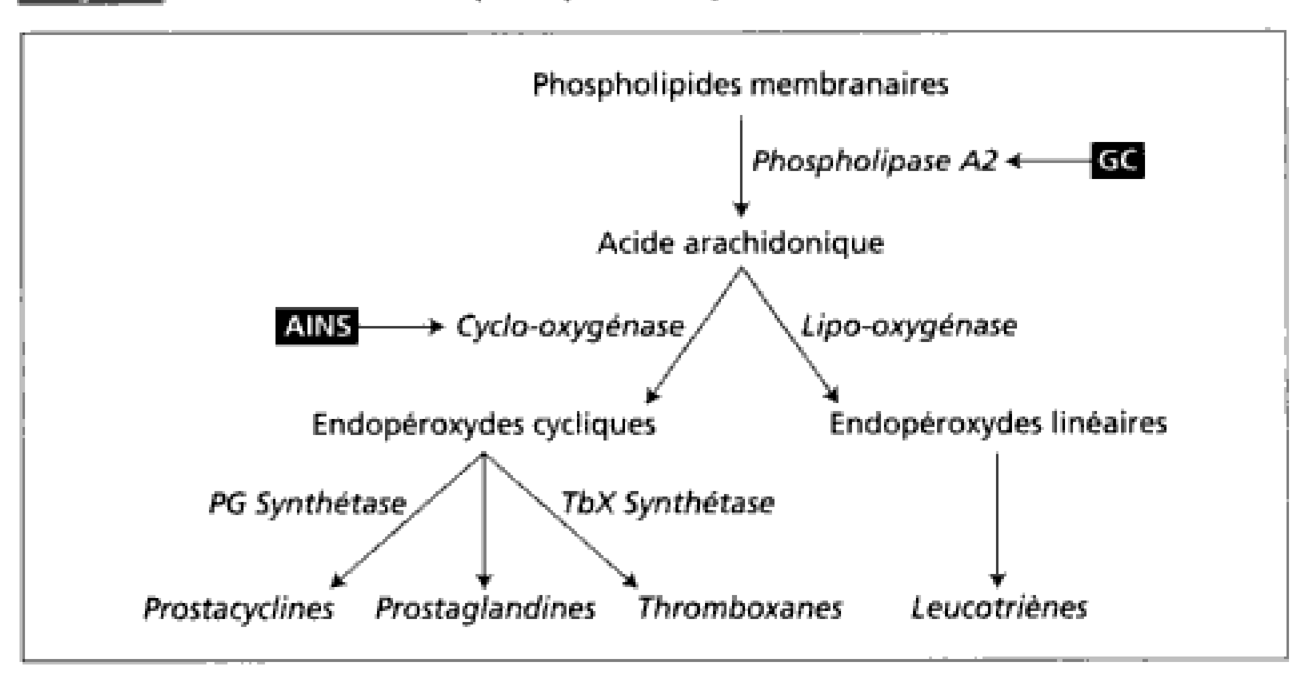
- une réaction vasculaire : vasodilatation à l'origine de l'érythème, de la chaleur, douleur et œdème ;
- une étape cellulaire : afflux de polynucléaires et phagocytose des cellules du foyer inflammatoire ;
- une cicatrisation du tissu par les fibroblastes.

La réaction inflammatoire s'accompagne de la libération de médiateurs : bradykinine, histamine, sérotonine, leucotriènes et prostaglandines.

Les prostaglandines et les leucotriènes jouent un rôle important dans le processus inflammatoire et douloureux.

Les anti-inflammatoires antagonisent les processus inflammatoires. Ils sont utilisés quand la réaction inflammatoire est exagérée par rapport à la cause initiale. C'est un traitement symptomatique de l'inflammation.

Fig. 3. **Cascade arachidonique et point d'impact des anti-inflammatoires.**



Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) forment un groupe hétérogène. Leur mécanisme d'action est commun : il bloque la cyclo-oxygénase, ce qui diminue la synthèse des prostaglandines.

Ils possèdent quatre propriétés pharmacologiques. Ce sont :
- des anti-inflammatoires ;
- des antalgiques ;
- des antipyrétiques ;
- des antiagrégants plaquettaires (plus ou moins marquée).

▸Effets secondaires et contre-indications

Effets secondaires	Contre-indications
• Digestifs : gastralgie, dyspepsie, diarrhées, hémorragie digestive • Allergiques : prurit, éruption cutanée, crise d'asthme, choc anaphylactique, œdème de Quincke, dermatose bulleuse • Divers : œdèmes, insuffisance rénale aiguë, oligurie, élévation des transaminases, vertiges, céphalées	Ulcère gastro-duodénal en évolution Insuffisance hépatique ou rénale sévère Allergies Grossesse et allaitement Antécédents de rectorragies pour la forme suppositoire

Tab. 8. **Effets secondaires et contre-indications des anti-inflammatoires non stéroïdiens.**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont une bonne résorption par voie orale, une forte fixation aux protéines plasmatiques, un métabolisme hépatique et une élimination urinaire.

▸Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses (*cf.* Tableau 9.).

Autres médicaments	Interactions avec les AINS
AINS	Addition des effets secondaires, risque d'ulcère et d'hémorragie digestive
Anticoagulants oraux	Augmentation du risque hémorragique
Méthotrexate	Risque de surdosage et augmentation de la toxicité hématologique
Lithium	Risque d'augmentation de la lithémie
Héparine, ticlopidine	Augmentation du risque hémorragique
Digoxine	Augmentation de la digoxinémie
Sulfamides hypoglycémiants	Augmentation du risque d'hypoglycémie
Antihypertenseur	Diminution de l'effet antihypertenseur
Ciclosporine	Risque d'addition des effets néphrotoxiques

Tab. 9 **Les interactions médicamenteuses des AINS.**

Glucocorticoïdes ou corticoïdes (GC)

Les glucocorticoïdes ou corticoïdes dérivent des deux corticoïdes naturels, la cortisone et l'hydrocortisone, synthétisés par la corticosurrénale.

Ils possèdent trois grandes propriétés pharmacologiques. Ils sont :
- anti-inflammatoires ;
- antiallergiques ;
- immunodépresseurs.

Les corticoïdes offrent une solution thérapeutique dans de nombreuses pathologies. Les effets secondaires surviennent en cas de posologie élevée ou d'utilisation prolongée (supérieure à deux semaines) et ne concernent que les corticoïdes utilisables par voie systémique.

▸ Effets secondaires

- Rétention hydrosodée avec risque d'œdème et d'hypertension artérielle.
- Déplétion potassique.
- Fuite phosphocalcique avec un risque d'ostéoporose.
- Retard de croissance.
- Troubles musculaires (fonte musculaire).
- Troubles cutanés (vergetures, retard de cicatrisation, trouble de la pigmentation).
- Obésité facio-tronculaire.
- Destruction des trames protéiques (surtout au niveau osseux).
- Hyperlipidémie.
- Hyperglycémie.
- Gastralgie, risque d'ulcère.
- Risque infectieux.
- Euphorie, nervosité, irritabilité.
- Hypertonie oculaire.
- Cortico-dépendance.

▸ Contre-indications

Ils sont contre-indiqués chez les immunodéprimés, dans les états psychotiques et la vaccination à germes vivants.

Les contre-indications relatives sont nombreuses et proviennent des effets secondaires.

La prescription à long terme nécessite des mesures diététiques et/ou une thérapeutique adjuvante.

Après une corticothérapie de courte durée (inférieure à quinze jours), les glandes surrénales reprennent assez rapidement leur fonction. Dans les traitements de longue durée, l'arrêt doit se faire par palier et peut demander de neuf à douze mois. Une insuffisance surrénalienne définitive peut s'installer.

Rhumatologie

Généralités

Les anti-inflammatoires et les antalgiques sont très souvent utilisés en rhumatologie pour :

- les fractures osseuses ;
- les atteintes articulaires traumatiques (entorses, luxations, tendinites), dégénératives (arthrose), inflammatoires (arthrite, goutte, rhumatisme articulaire, polyarthrite rhumatoïde) ;
- les atteintes musculaires.

Pathologie	Définition	Étiologie	Signes cliniques	Complications	Traitement
Arthrose	Pathologie froide caractérisée par une usure du cartilage articulaire, des remaniements de l'os sous-chondral, la production d'ostéophytes et une inflammation intermittente de la membrane synoviale	Âge Sexe féminin Ostéoporose Surcharge pondérale Hérédité	Douleurs mécaniques Gêne fonctionnelle Déformations articulaires Gonflement articulaire	Impotence	• De la crise : – antalgiques – AINS – infiltration de corticoïdes • De fond : – anti-arthrosiques d'action lente (acide chondroïtique – diacerhéine-glucosamine) – injection intra-articulaire d'acide hyaluronique – chondroïtine

Pathologie	Définition	Étiologie	Signes cliniques	Compli-cations	Traitement
Goutte (crise)	La crise de goutte est une arthrite microcristalline (précipitation d'acide urique au niveau articulaire) provoquant une inflammation de la membrane synoviale de l'articulation	Hyper-uricémie	Douleur brutale au niveau du gros orteil Articulation chaude avec un œdème, la peau est violacée La crise peut persister deux à trois jours	Goutte chronique ou rhuma-tisme goutteux Lithiase urinaire goutteuse Tophi	• De la crise : – colchicine – AINS (sauf aspirine) – antalgique • De fond : – hypo-uricémiant : allopurinol – plus régime diététique
Rhumatisme articulaire aigu (RAA)	Arthrite inflammatoire due au streptocoque A Touche surtout l'enfant	Consé-quence d'une angine à strepto-coque A	Polyarthralgie migrante	Glomérulo néphrite Endo-cardite Neuro-logiques Cutanées	Antibiothérapie Antalgiques AINS Prévention : TDR du streptocoque A au niveau pharyngé
Polyarthrite rhumatoïde (PAR)	Inflammation synoviale et destruction progressive de l'os et du cartilage articulaire au niveau des mains et des membres entraînant un rhumatisme déformant	Polyfac-torielle : • hérédité • auto-immune • environ-nementale • sexe féminin	Impotence fonctionnelle Déformation articulaire surtout au niveau des mains	Manifes-tations inflam-matoires extra-articulaires (cœur, reins, œil, vaisseaux sanguins, nerfs)	AINS AIS Antalgiques Anticorps monoclonaux Biothérapie

Tab. 10. **Tableau clinique des pathologies rhumatologiques et traitements.**

Cas particulier de l'ostéoporose

L'ostéoporose est une déminéralisation osseuse et une altération de l'architecture osseuse entraînant une fragilisation osseuse avec une augmentation du risque fracturaire.

Les principaux facteurs sont l'âge (vieillissement osseux), la ménopause (chute d'estrogènes), la carence calcique et vitaminique.

L'ostéoporose est longtemps asymptomatique.

Les principaux signes cliniques sont :
- des douleurs rachidiennes ;
- un tassement vertébral accompagné de perte de taille ;
- une déformation du rachis ;
- les fractures spontanées : poignet, vertèbres et col du fémur.

Le diagnostic se fait par la mesure de la densité minérale osseuse par densitométrie osseuse.

Le traitement :
- à titre **préventif** : apport calcique (1 200 mg/jour) et vitamine D (800 UI/jour) ;
- à titre **préventif et curatif** : *cf.* Tableau 1.1. ci-dessous.

Classe pharmacologique	Effets secondaires et remarques
Biphosphonates : alendronate, risédronate, ibandronate, zolédronate (antiostéoclastique)	Gastralgies, œsophagite Caractérisés par une mauvaise absorption digestive, ce qui impose des conditions de prises spécifiques : les comprimés doivent être pris à jeun ou à distance de toute prise alimentaire ; ils peuvent être avalés avec de l'eau non minérale ou laissés fondre dans la bouche mais ne pas être croqués ; lors de la prise, la position doit être assise ou debout ; ne pas s'allonger dans l'heure qui la suit
SERM *(selective estrogen receptor modulator)* Raloxifène Agoniste des récepteurs aux estrogènes de l'os	Bouffées de chaleur, syndrome pseudogrippal, crampes musculaires Contre-indiqués en cas d'antécédents thromboemboliques, de cancer de l'utérus
Tériparatide Hormone parathyroïde Ostéoblastique	Injection sous cutanée post-ménopausiques Effets secondaires : nausées, vomissements, crampes musculaires, hypercalcémie et hyperuricémie
Ranélate de strontium Ostéoblastique et antiostéoclastique	Effets indésirables : diarrhées et nausées Accidents d'hypersensibilité
Traitement hormonal substitutif (THS)	*Cf.* Ménopause N'est plus indiqué en première intention, mais uniquement s'il y a des signes climatères de la ménopause

Tab. 1.1. **Traitement préventif et curatif de l'ostéoporose : effets secondaires et remarques.**

Les phytoestrogènes ont le statut de compléments alimentaires. Leur action sur la prévention de l'ostéoporose n'a pas été à ce jour démontrée.

L'ostéoporose doit être prévenue dès le plus jeune âge avec un apport calcique et vitaminique D suffisant et un exercice physique approprié.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Rapprochez les effets secondaires des principes actifs concernés.**

Effets secondaires	Paracétamol	AINS	Corticoïdes	Morphine	Tiémonium
Tachycardie					
Nausées					
Sécheresse buccale					
Mydriase					
Hyperglycémie					
Gastralgie					
Dépression respiratoire					
Œdèmes					
Élévation des transaminases					
Rétention urinaire					
Constipation					
Déminéralisation osseuse					
Réactions allergiques					
Somnolence					
Insomnie					

2. **Pour chaque médicament cité dans le tableau ci-dessous, indiquez ses interactions médicamenteuses avec les corticoïdes :**

Médicament	Corticoïdes
Vaccins à germes vivants atténués	
Digitaliques	

Médicament	Corticoïdes
Diurétiques hypokaliémiants	
Antihypertenseurs	

3. D'après l'action des AIS sur le métabolisme des glucides, lipides, protides, eau et électrolytes : quels sont les principaux conseils hygiéno-diététiques à donner au patient sous corticothérapie à long terme ?
Complétez le tableau suivant :

Substances	Action sur le métabolisme	Conséquences, ➡ conseils et précautions à prendre
Glucides	↗ de la glycogénèse ↘ de l'utilisation périphérique du glucose	↗ de la glycémie, manifestation d'un diabète latent ➡ Régime .... + suivi de : ....
Protides	↗ du catabolisme azoté	Atrophie musculaire, ostéoporose ➡ Régime ....
Lipides	Mise en réserve des graisses donc hypercholestérolémie Hyperlipidémie par ↗ du TG dans sang	Obésité, surcharge pondérale ➡ Régime ....
Électrolytes et eau	Rétention sodique et hydrique Fuite de K^+, excrétion H^+ (alcalose)	Œdème, prise de poids, HTA, troubles cardiaques ➡ Régime .... + suivi de : .... ➡ Apport en ....
Métabolisme phospho-calcique	Mobilisation et élimination du Ca^{2+}	Décalcification avec douleur osseuse, fracture, ostéoporose ➡ Apport en ....

4. Concernant l'arthrose et l'arthrite, cochez les propositions (relatives à leur définition et à leurs principaux signes cliniques) correspondant à chacune de ces deux affections du squelette :

		Arthrose	Arthrite
Définition	• Lésion chronique dégénérative d'une articulation	❑	❑
	• Inflammation d'une ou plusieurs articulations (peut être aiguë ou chronique)	❑	❑
	• Dégradation du cartilage articulaire (« usure ostéo-articulaire »)	❑	❑

		Arthrose	Arthrite
Signes **cliniques**	• Douleurs nocturnes, souvent avec raideur matinale	❑	❑
	• Douleurs diurnes lors d'un déplacement (marche, liées aux mouvements), peu de douleur au repos	❑	❑
	• Articulations douloureuses, froides et déformées	❑	❑
	• Articulations inflammatoires (douleur, rougeur, chaleur, œdème), avec peau rosée, violacée et chaude	❑	❑
	• Gêne fonctionnelle (diminution de l'amplitude articulaire, impotence fonctionnelle)	❑	❑
	• Déformations articulaires	❑	❑

5. **On dit que l'ostéoporose est une « maladie de l'enfance ». Justifiez cette expression.**
6. **Expliquez pourquoi l'ostéoporose est plus fréquente chez la femme.**
7. **Les biphosphonates peuvent avoir une prise hebdomadaire. Justifiez l'intérêt de ce rythme d'administration.**

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 3

Infectiologie, parasitologie

Les processus infectieux et parasitaires correspondent à l'atteinte de l'organisme par des agents pathogènes divers : bactéries, virus, champignons et parasites.

Principales pathologies bactériennes

Pathologie	Agent pathogène	Mode de contamination, incubation	Signes cliniques, complications	Diagnostic, prévention, traitement
Tétanos	*Clostridium tetani* Bacille Gram+ Pouvoir pathogène : exotoxine neurotrope	• Contamination : plaie souillée en contact avec les spores (terre) • Incubation : trois à quinze jours	• Signes cliniques : contractions musculaires de la mâchoire (trismus), puis de la face, de la nuque qui se généralisent à tout le corps • Complications : fractures vertébrales, paralysie des muscles de la cage thoracique et blocage de la respiration Mort par asphyxie	• Diagnostic : clinique • Prévention : vaccination antitétanique à jour • Traitement : sérum antitétanique Lors des symptômes : myorelaxants, antispasmodiques, trachéotomie
Toxi-infections alimentaires collectives ou TIAC **Infections liées à la consommation d'aliments contaminés par les bactéries ou de leurs toxines qui touchent plusieurs personnes à la fois**				
Botulisme	*Clostridium botulinum* Pouvoir pathogène : exotoxine neurotrope à effet parasympatholytique	• Contamination : ingestion d'aliments souillés par la spore ou la toxine (conserves mal stérilisées) • Incubation rapide : 12 à 36 heures	• Signes cliniques : troubles gastro-intestinaux (douleurs, vomissements, diarrhées) • Complications : signes neurologiques : effets parasympatholytiques avec un risque de paralysie des muscles respiratoires	• Diagnostic : clinique • Prévention : hygiène alimentaire, stérilisation efficace des conserves • Traitement : antidiarrhéique, antiémétique et assistance respiratoire

Pathologie	Agent pathogène	Mode de contamination, incubation	Signes cliniques, complications	Diagnostic, prévention, traitement
Salmonellose	*Salmonella enteritidis* Pouvoir pathogène : endotoxine	• Contamination : ingestion d'aliments souillés (laitages, pâtisseries, crèmes glacées, charcuteries, fruits de mer) • Incubation : 8 à 18 heures	• Signes cliniques : gastro-entérite, fièvre élevée, céphalées, fatigue • Complications : déshydratation	• Diagnostic : clinique, sérologique ou examen direct des selles • Prévention : respect des règles d'hygiène : lavage des mains, éviter les aliments crus • Traitement : symptomatique et parfois antibiotique
Listériose	*Listeria monocytogene*	• Contamination : ingestion d'aliments souillés (laitages, fromages, viandes mal cuites ou crues, charcuteries) • Incubation : une à six semaines	• Signes cliniques : – forme bénigne : syndrome grippal – forme majeure : méningite à Listeria • Complications : transmission fœto-maternelle : lésions neurologiques du fœtus ou mort du fœtus *in utero*	• Diagnostic : direct et sérologique • Prévention : respect des règles d'hygiène, éviter les aliments crus • Traitement : antipyrétique et antibiotique
Staphylococcie	Staphylocoque doré Pouvoir pathogène : entérotoxine	• Contamination : ingestion d'aliments souillés, souvent par contact direct avec les mains • Incubation : une à six heures	• Signes cliniques : gastro-entérite avec des vomissements continus • Complications : déshydratation, risque de passage du staphylocoque vers d'autres organes (reins, os, poumons, cœur)	• Diagnostic : clinique et sérologique • Prévention : hygiène des mains, des surfaces • Traitement : symptomatique et antibiothérapie
Clostridium perfringens	*Clostridium perfringens*	• Contamination : ingestion d'aliments souillés (volailles, légumes) • Incubation : 6 à 24 heures	• Signes cliniques : gastro-entérite • Complications : infections nosocomiales : gangrène bulleuse, gangrène utérine	• Diagnostic : clinique, direct et sérologique • Prévention : lavage et cuisson des légumes • Traitement : symptomatique et antibiothérapie
		Infections à streptocoques		
Streptocoque A	Streptocoque A	• Contamination : directe, aérienne par les gouttelettes de salive	• Signes cliniques : – infections ORL : angine, otite, scarlatine – infections cutanées : impétigo, érysipèle • Complications : passage dans la circulation générale : rhumatisme articulaire aigu, endocardite, glomérulonéphrite, méningite	• Diagnostic : dépistage sérologique et direct de l'angine par le TDR • Traitement : antibiothérapie

Pathologie	Agent pathogène	Mode de contamination, incubation	Signes cliniques, complications	Diagnostic, prévention, traitement
Pneumocoque	Streptocoque *pneumoniae*	• Contamination : directe, aérienne	• Signes cliniques : infections ORL • Complications : méningite, pneumonie, septicémie	• Diagnostic : direct et sérologique • Prévention : vaccination • Traitement : antibiothérapie
		Infections sexuellement transmissibles (IST)		
Syphilis	*Treponema pallidum*	• Contamination : rapports sexuels, fœto-maternelle • Incubation : quinze à vingt jours	• Signes cliniques : trois étapes successives : – syphilis primaire : chancre syphilitique – syphilis secondaire : deux mois après la disparition du chancre, roséole syphilitique Phase de syphilis latente – syphilis tertiaire : au bout de dix ans ou jamais : - signes oculaires - neurosyphilis : démence - cardiosyphilis : atteinte de l'aorte • Complications : syphilis congénitale : transmission mère-fœtus entre le cinquième et neuvième mois : lésions neurologiques et malformations du fœtus	• Diagnostic sérologique précoce (prénuptial et prénatal) • Prévention : port du préservatif • Traitement : antibiothérapie
Gonococcie (blennorragie)	*Neisseria gonorrhœae* ou gonocoque	• Contamination : rapports sexuels • Incubation : trois à quatre jours	• Signes cliniques : – chez la femme : asymptomatique – chez l'homme : urétrite pouvant se compliquer d'une prostatite • Complications : arthrite gonococcique	• Diagnostic : direct et sérologique • Prévention : port du préservatif • Traitement : antibiothérapie des deux partenaires
Chlamydia	*Chlamydia trachomatis*	• Contamination : rapports sexuels • Incubation : trois semaines	• Signes cliniques : – chez la femme : leucorrhées purulentes et odorantes avec un risque de salpingite – chez l'homme : urétrite • Complications : contamination mère-fœtus au moment de l'accouchement avec un risque de cécité pour le nouveau-né (trachome)	• Diagnostic : direct et sérologique • Prévention : port du préservatif • Traitement : antibiothérapie pour les deux partenaires

Patho-logie	Agent pathogène	Mode de contamination, incubation	Signes cliniques, complications	Diagnostic, prévention, traitement
			Tuberculose	
Tuberculose	*Mycobacterium tuberculosis* Bacille de Koch (BK)	• Contamination : aérienne, gouttelettes de salive • Incubation : longue	• Signes cliniques : plusieurs phases : – primo-infection tuberculeuse : phase muette, mais le sujet est contagieux : quatre à six semaines – tuberculose maladie pulmonaire : nécrose du tissu pulmonaire, expectorations, dyspnées, toux, hémoptysie, amaigrissement • Complications : risques d'insuffisance respiratoire Autres localisations : os, LCR, reins	• Diagnostic : direct et sérologique • Prévention : mesures d'hygiène des collectivités et isolement des patients atteints • Traitement : antituberculeux

Tab. 12. **Les pathologies bactériennes et leur environnement.**

Antibiotiques

Définitions

▸Antibiotique

L'antibiotique (ATB) est une substance soit élaborée par des organismes vivants (le plus souvent champignons, moisissures, bactéries), soit une substance analogue semi-synthétique ou synthétique. Cette substance est capable de détruire les germes – ou *activité bactéricide* – ou d'inhiber leur croissance – ou *activité bactériostatique* – sans altérer les cellules de l'hôte.

▸Spectre d'action

Il s'agit de l'ensemble des germes sensibles à un antibiotique :

- le spectre est *étroit* ou *spécifique* : l'antibiotique agit sur un nombre limité de germes (ex. : pénicilline M sur le staphylocoque) ;
- le spectre est *large* : l'ATB est efficace sur un grand nombre de germes, il y a risque de résistance.

▸Antibiogramme

Cet examen permet de déterminer *in vitro*, après culture, la sensibilité d'un germe isolé vis-à-vis de plusieurs antibiotiques, donc de choisir celui qui sera le plus efficace contre ce germe. Il faut ensuite tenir compte de la pharmacocinétique de l'ATB et de sa diffusion tissulaire.

▸Concentration minimale bactéricide (CMB)

La concentration minimale bactéricide (CMB) est la concentration minimale en antibiotiques à utiliser vis-à-vis d'une souche bactérienne pour tuer 99,99 % de la population bactérienne. Elle est déterminée *in vitro* et mesure l'effet bactéricide de l'ATB.

▸ Concentration minimale inhibitrice (CMI)

La concentration minimale inhibitrice (CMI) est la concentration minimale en antibiotiques à utiliser pour inhiber la multiplication du germe. C'est donc la plus faible concentration d'ATB capable d'inhiber totalement la croissance bactérienne. Elle est déterminée *in vitro*.

La CMI mesure l'activité bactériostatique. Elle permet de déterminer si la souche est *résistante*, *sensible* ou *intermédiaire* à un ATB en fonction des doses usuelles :

- souche résistante : la CMI est supérieure aux concentrations qu'il est possible d'atteindre avec des posologies usuelles ;
- souche sensible : la CMI est inférieure aux concentrations obtenues avec des posologies usuelles ;
- souche intermédiaire : un traitement par l'ATB peut être tenté en augmentant les doses.

▸ CMI et Cmax

La Cmax est la concentration maximale pouvant être atteinte aux doses usuelles.

- CMI < Cmax : souche sensible à l'ATB.
- CMI = Cmax : résistance relative de l'ATB.
- CMI > Cmax : résistance de la souche à l'ATB.

Principes de l'antibiothérapie

- Isoler le germe et faire un antibiogramme.
- Utiliser l'antibiotique le plus actif et le moins toxique.
- Administrer d'emblée des doses efficaces pendant une durée suffisante et sans interruption pour éviter le développement de germes résistants.
- Associer plusieurs ATB si nécessaire : pour élargir le spectre antibactérien, augmenter l'action antibactérienne par synergie ou potentialisation afin de diminuer le risque de développement de germes résistants, mais attention aux effets indésirables et aux effets toxiques.

Choix de l'antibiotique

Le choix de l'antibiotique dépend de plusieurs critères :
- du germe responsable de l'infection ;
- du site de l'infection : l'ATB doit avoir la capacité de diffuser jusqu'au site infecté (pharmacocinétique de l'ATB) ;
- du terrain du sujet : il faut adapter la posologie de l'ATB selon l'âge, le poids et l'état du patient (grossesse, allaitement, diabète, insuffisance rénale et hépatique, allergie, etc.) ;
- du risque de toxicité : il faut adapter la posologie et la durée du traitement en évaluant les bénéfices-risques : utiliser l'ATB le plus actif et le moins toxique.

Familles d'antibiotiques

Bêtalactamines Inhibition de la synthèse des constituants de la paroi bactérienne	
1. Famille des pénicillines	
Pénicillines du groupe G : sensibles aux pénicillinases **Spectre : cocci Gram+, surtout** streptocoque, cocci **Gram–** (gonocoque, méningocoque), tréponème	
Pénicilline G	Détruite par les sucs digestifs et l'acidité gastrique • Traitement (Ttt) : syphilis, infections ORL, RAA • Effets indésirables (EI) : troubles digestifs, allergie
Pénicilline V Phénoxyméthyl Pénicilline	Absorption orale • Ttt : infections ORL, stomatologiques • EI : troubles digestifs, allergie, dépôts noirâtres sur la langue
Pénicillines du groupe M : résistantes aux pénicillinases : antistaphylococciques	
Oxacilline	• Ttt : infections à staphylocoques cutanées, articulaires, osseuses • EI : troubles digestifs, allergie
Cloxacilline	
Pénicillines du groupe A ou aminopénicillines : spectre large	
Ampicilline	L'ampicilline a une absorption digestive moins bonne que l'amoxicilline • Ttt : infections ORL, stomatologiques, urinaires, gynécologiques, méningées, éradication de l'ulcère à *Helicobacter pylori* selon protocole • EI : troubles digestifs : nausées, diarrhées, candidoses, allergie +++ • Contre-indications (CI) : allergie, mononucléose infectieuse
Amoxicilline	
Pénicillines associées à des inhibiteurs des bêtalactamases	
Amoxicilline + Acide clavulanique	L'acide clavulanique inhibe les bêtalactamases pour permettre à l'amoxicilline d'agir (élargit le spectre) • Ttt : infection ORL, broncho-pulmonaires, urinaires • EI : *idem* à l'amoxicilline • CI : allergie, insuffisant hépatique (l'acide clavulanique est hépatotoxique à forte dose), MNI Réservé aux infections sévères
Ticarcilline + Acide clavulanique	
Pipéracilline + Tazobactam Délivrance hospitalière	
Monobactams	
Aztréonam	Prescription hospitalière, spectre étroit : Gram–, aérobie • Ttt : mucoviscidose, infections nosocomiales
2. Famille des céphalosporines **Spectre** plus large. **Résistantes aux** pénicillinases. **Moins** d'allergie	
Céphalosporines **de** première génération	
Céfaclor	Spectre : Gram+ et quelques Gram– • Ttt : infections ORL, broncho-pulmonaires, urinaires • EI : troubles digestifs, allergie • CI : allergie
Céfatrizine	
Céfalexine	
Céfradine	
Céfadroxil	
Céfazoline	
Céphalosporines de deuxième génération	
Céfuroxime	Réservée aux infections plus sévères à Gram– résistant • Ttt : infections ORL récidivantes, surinfectées • Conseil : prise quinze minutes après le repas, les lipides augmentent l'absorption
Céphalosporines de troisième génération : spectre **Gram+ et Gram–**	
Céfixime	• Ttt : infections ORL sévères, broncho-pulmonaires, urinaires sévères • EI et CI : *idem*
Cefpodoxime	
Céfotiam	
Ceftriaxone	

Cyclines **Inhibition de la synthèse des protéines. Bactériostatiques.** **Bonne diffusion tissulaire (agissent sur les germes intracellulaires)** **et bonne absorption digestive si prise à jeun** **Spectre très large, cocci Gram+ et germes Gram–**	
Tétracycline base Doxycycline Minocycline Lymécycline	• Ttt : infections cutanées (acné), ORL, IST (gonococcie, chlamydia, syphilis), prophylaxie du paludisme • EI : troubles digestifs, hypoplasie dentaire, gingivite, ulcération œsophage, photosensibilisation, troubles hépatiques, allergie, anémie, neutropénie • Contre-indications absolues (CIA) : grossesse, allaitement, enfant de moins de 8 ans • Précautions d'emploi (PE) : prendre avec un grand verre d'eau, ne pas prendre avec des sels minéraux (calcium, fer). Toxicité rénale si utilisation de cyclines périmées • Interactions médicamenteuses contre-indiquées (IMCI) : cyclines + rétinoïdes par voie orale : hypertension intracrânienne (céphalées, troubles de la vision, coma)
Aminosides **Inhibition de la synthèse protéique. Bactéricides.** **Ne traversent pas les muqueuses, donc utilisation parentérale pour action générale** **Spectre large : Gram+ et Gram–**	
Gentamicine Nétilmicine Spectinomycine Tobramycine	• Ttt injectable : infections urinaires sévères, gonococcies, septicémie, endocardite • EI : ototoxicité (risque de surdité définitive), néphrotoxicité (risque d'insuffisance rénale), troubles neuromusculaires (risque de myasthénie) • CI : insuffisance rénale, myasthénie, troubles auditifs, allaitement, grossesse (toxicité auditive pour le fœtus) Utilisation en nébuliseur dans les infections pulmonaires Voie orale à action locale sur les infections intestinales Voie locale : collyre, pommade
Macrolides **Inhibition de la synthèse protéique. Bactériostatiques.** **bonne diffusion tissulaire sauf BHE** **Spectre large (sauf cocci Gram+ staphylocoque doré, pneumocoque)**	
Érythromycine Azithromycine Clarithromycine Dirithromycine Josamycine Roxithromycine Spiramycine Télithromycine (kétolides)	• Ttt : infections ORL, broncho-pulmonaires, cutanées (acné), infections stomatologiques, génitales, urinaires – Zeclar® : Ttt de l'ulcère avec *Helicobacter pylori* en association avec amoxicilline et IPP ou anti H2 – Rovamycine® : Ttt de la toxoplasmose • EI rares : allergies cutanées, troubles hépatiques, troubles sensoriels (vertiges, acouphènes, céphalées). Ce sont des *inhibiteurs enzymatiques* entraînant un risque de surdosage de médicaments associés • CI médicamenteuses : alcaloïdes ergot de seigle, théophylline, agonistes dopaminergiques
Macrolides associés	
Spiramycine + Métronidazole	• Ttt : infections dentaires, stomatologiques (bonne diffusion dans la salive) • EI : *idem* aux macrolides plus risque de coloration brun rouge des urines (à cause du métronidazole), risque hématologique (leucopénie) • CI : premier trimestre de la grossesse, allaitement • PE : attention à l'alcool : effet antabuse
Érythromycine + Sulfafurazol	• Ttt : otite de l'enfant • EI : ceux des macrolides et ceux des sulfamides • CI : *idem*

Quinolones Inhibition de la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN). Bactéricides		
Quinolones de **première génération**		
Acide pipémidique	Spectre moyen • Ttt : infections urinaires basses (cystites, urétrites) • EI : troubles digestifs, allergie, photosensibilisation	
Fluméquine		
Quinolones **de deuxième génération : fluoroquinolones** Très bonne diffusion tissulaire : os, prostate, articulations. Traverse la BHE. Élimination urinaire sous forme active Spectre très large : Gram+ et Gram–		
Ciprofloxacine	• Ttt : infections ORL sévères, broncho-pulmonaires, infections osseuses et articulaires, septicémies, méningites, infections urinaires et génitales (monodoses)	• EI : allergies, photosensibilisation, douleurs articulaires et/ou musculaires (des *tendinopathies* apparaissent au bout de 48 heures et nécessitent l'arrêt du traitement, sinon risque de rupture du tendon d'Achille), troubles neurologiques (vertiges, convulsions), troubles rénaux, hépatiques • CI : antécédents de tendinopathie, enfant de moins de 5 ans car risque d'altération des cartilages, grossesse, allaitement • PE : insuffisance rénale et hépatique
Ofloxacine		
Péfloxacine		
Norfloxacine	• Ttt : infections urinaires et génitales	
Énoxacine		
Loméfloxacine		
Quinolones de troisième génération : fluoroquinolones antipneumococciques		
Lévofloxacine	Spectre : pneumocoque • Ttt : pneumopathies à pneumocoques, sinusites	
Moxifloxacine		

Sulfamides antibactériens Inhibition de la synthèse des folates. Bactériostatiques ou bactéricides si associés Spectre devenu restreint (phénomènes de résistance)	
Sulfadiazine	• Ttt de la toxoplasmose
Sulfaméthizol	• Ttt : infections urinaires basses non compliquées
Sulfaméthoxazole + triméthoprime	• Ttt : infections urinaires, urogénitales, infections digestives (salmonellose), pneumocystose (infections opportunistes chez les sujets immunodéprimés) • EI : troubles hépatiques, rénaux, digestifs, cutanés (allergie et photosensibilisation), troubles hématologiques (anémie, neutropénie) • CI : grossesse, allaitement, insuffisance rénale et hépatique

Nitro-5-imidazolés Bactéricides, antiparasitaires Spectre : bacilles anaérobies Gram+, parasiticides (trichomonas, amibes)	
Métronidazole	• Ttt : infection à *Clostridium perfringens*, infections stomatologiques, infections gynécologiques, parasitoses (trichomonas, amibiases) • EI : troubles neurologiques, coloration brun rouge des urines, effet antabuse avec l'alcool • CI : grossesse, allaitement
Tinidazole	
Ornidazole	
Secnidazole	• Ttt : amibiases, trichomonas

Lincosamides **Inhibition de la synthèse protéique. Bactéricides** **Spectre très étroit : Gram+ réservé aux infections sévères**	
Clindamycine Lincomycine	• Ttt : infections sévères à staphylocoques (cutanées, ORL, stomatologiques, génitales) • EI : troubles digestifs, diarrhées +++, allergies • CI : grossesse, allaitement, enfant de moins de 30 mois
Synergistines **Inhibition de la synthèse protéique. Bactéricides** **Spectre : surtout Gram+ (staphylocoque)**	
Pristinamycine	• Ttt : staphylococcies cutanées, ORL, osseuses, articulaires • EI : troubles cutanés, digestifs • CI : grossesse, allaitement
Phénicolés	
Thiamphénicol	Réservé aux infections sévères à germes multirésistants • Ttt : broncho-pneumopathies aiguës, méningites, typhoïde • EI : toxicité hématologique (anémie, leucopénie, neutropénie) : surveillance de la FS
Polymyxines **Spectre germes Gram–, non résorbables par voie orale, ne traversent pas les muqueuses**	
Colimycine	• Ttt : infections intestinales
Autres antibiotiques	
Fosfomycine	Spectre étroit : Gram–, bactéricide • Ttt : infections urinaires basses par prise unique
Acide fusidique	Bactériostatique, inhibition de la synthèse ARN Spectre étroit : staphylocoque • Ttt : infections cutanées à staphylocoque
Rifampicine base	Bactéricide, inhibition de la synthèse ARN Spectre large : cocci Gram+ et cocci Gram–, BK • Ttt : infections ORL, osseuses (bonne diffusion), méningites (diffusion LCR), septicémies, tuberculose en association • EI : troubles digestifs, cutanés, coloration en orange des sécrétions (larmes, urines, salive), toxicité hépatique et hématologique • CI : grossesse, allaitement, insuffisance rénale et hépatique (sauf en cas de tuberculose) Inducteur enzymatique
Famille des glycopeptides	Réservé à l'hôpital. Infections sévères à staphylocoque et streptocoque (endocardite, septicémie, ostéite) EI : néphrotoxique, ototoxique
Linézolide	Réservé à l'hôpital. Inhibition de la synthèse des protéines Gram+, pneumonies nosocomiales

• Ttt : traitement
• EI : effets indésirables
• CI : contre-indications
• CIA : contre-indications absolues
• PE : précautions d'emploi
• IMCI : interactions médicamenteuses contre-indiquées

Tab. 13. **Les différentes familles d'antibiotiques.**

Tuberculose

Antituberculeux

Dans le traitement la tuberculose, il faut associer les antibiotiques pour assurer la destruction du bacille de Koch intra- et extracellulaire.

Antibiotiques	Remarques
Isoniazide (INH)	Bonne diffusion dans le tissu pulmonaire, osseux et le LCR • EI : troubles digestifs, cutanés, troubles neurologiques (polynévrites, surtout chez l'alcoolique : associer de la vit. B6 et P pour éviter la polynévrite), vertiges, toxicité hépatique, troubles hématologiques
Éthambutol (EMB)	• EI : troubles digestifs, cutanés, accidents oculaires (baisse de la vision, confusion des couleurs, névrite optique pouvant entraîner la cécité)
Rifampicine (RMP)	Voir tableau 13 « autres antibiotiques »
Pyrazinamide (PZA)	• EI : troubles digestifs, cutanés, toxicité hépatique importante, hyperuricémie avec risque de crise de goutte et d'arthralgies
Rifabutine	Si résistance à la rifampicine

Tab. 14 **Traitement antituberculeux**

Stratégie thérapeutique de la tuberculose

Trithérapie ou quadrithérapie en début de traitement (deux mois), puis bithérapie.

Traitement de la tuberculose pulmonaire :

- au minimum six mois : deux mois de quadrithérapie plus une bithérapie de quatre mois (Rifinah®) :
  - isoniazide ;
  - rifampicine ;
  - éthambutol ;
  - pyrazinamide ;
- au minimum neuf mois : deux mois de trithérapie (Rifater®) plus une bithérapie de sept mois (Rifinah®).

Le traitement peut durer jusqu'à dix-huit mois en cas de tuberculose osseuse, douze mois en cas d'atteinte méningée.

Il n'existe aucune contre-indication, même pendant la grossesse.

Précautions d'emploi : médicaments à prendre à jeun en une prise.

La surveillance clinique et biologique est en fonction des effets indésirables de chaque antituberculeux pendant tout le traitement.

Infections fongiques

Définition

Les affections fongiques ou mycoses sont provoquées par des champignons microscopiques ou des levures. Elles peuvent être :

- *profondes* ou *viscérales* dues à différents champignons (*Candida, Aspergillus*). Elles se présentent sous de multiples formes : pulmonaires, bronchiques, ostéo-articulaires, neuro-méningées, endocardiques, sanguines. On les observe le plus souvent chez les sujets immunodéprimés ;
- *cutanéo-muqueuses* : digestives, cutanées.

Traitements antifongiques

▸ Antifongiques systémiques

Ils sont résorbés par voie orale :

- amphotéricine B ;
- griséofulvine ;
- dérivés azolés : terbinafine.

▸ Antifongiques locaux

- À visée digestive : amphotéricine B, nystatine.
- Gynécologiques : dérivés azolés, povidone.
- Cutanés : dérivés azolés, amphotéricine B, terbinafine.

Infections virales

Généralités et environnement

Pathologie	Agent pathogène	Contamination	Signes cliniques et diagnostic	Complications	Prévention et traitement
Herpès	Herpès simples virus 1 et 2 Virus à ADN	Par contact direct de la peau ou de la muqueuse infectée d'un malade Passage transplacentaire et lors de l'accouchement	Virus qui reste en vie dans l'organisme et réapparaît lors de poussées, dont le rythme et l'intensité varient d'une personne à l'autre • HSV1 : herpès labial et palpébral : petites vésicules sur une base érythémateuse au niveau des muqueuses labiales et palpébrales accompagnée de prurit, de sensations de cuisson ou de brûlure et de douleur • HSV2 : IST, herpès génital, qui peut être très invalidante et douloureuse • Chez la femme enceinte : risque lors de l'accouchement d'herpès généralisé chez l'enfant aux séquelles importantes (encéphalite, hémorragies, mortelles parfois) • Diagnostic : clinique	• Oculaires : surinfections bactériennes, kératite, cataracte • SNC : encéphalites • Nouveau-né : risque de mort ou de séquelles importantes • Psychologiques : dépressions	• Prévention primaire : mesure d'hygiène, éviter la contamination et l'autocontamination • Prévention secondaire : traiter les récidives dès l'apparition des symptômes • Traitement : en préventif et curatif un antiherpétique (inhibiteur de l'ADN polymérase) tel l'aciclovir
Grippe	Orthomyxovirus *Influenza* virus A, B ou C Virus à ARN	Aérienne (gouttelettes de salive)	• Incubation courte (un à trois jours) : malaise général, froid, perte d'appétit, état nauséeux et parfois fièvre • Période d'état : céphalées intenses, douleurs rétro-orbitaires, myalgies diffuses, frissons, douleurs et spasmes abdominaux, rhinorrhée, toux, asthénie intense ; fièvre (V grippal) • Diagnostic : clinique	• Pneumopathie aiguë • Méningo-encéphalite • Troubles neurologiques	• Prévention : vaccination • Traitement : symptomatique
Hépatites A et E	VHA et VHE Virus de l'hépatite A (Picornavirus) : incubation deux à quatre semaines Virus de l'hépatite E (Togavirus) : incubation deux à trois semaines	VHA : orofécale (eau et coquillages contaminés) VHE : dans les pays à faible niveau d'hygiène collective, contamination par l'eau	• Phase préictérique : anorexie, nausées, fièvre • Phase ictérique : ictère, asthénie très intense Pas de passage à la chronicité pour ces deux hépatites • Diagnostic : sérologique	Selon l'état du sujet contaminé Certaines hépatites A sont fulminantes	• Prévention : vaccin pour l'hépatite A, hygiène pour la A et la E • Traitement : symptomatique

Pathologie	Agent pathogène	Contamination	Signes cliniques et diagnostic	Complications	Prévention et traitement
Hépatites B et D	VHB et VHD : incubation 50 à 60 jours	Sexuelle Materno-fœtale Sanguine (toxicomanie)	• VHD : virus incomplet, ne se développe que chez les sujets porteurs du VHB • VHB : ictère, forme fruste, asthénie, fièvre 10 % évoluent en chronique Jaunisse (ictère) • Diagnostic : sérologique	Cirrhose, insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire Certaines hépatites B fulminantes	• Prévention : vaccin pour l'hépatite B, prévention IST (préservatif) • Traitement : interféron alpha 2b Antiviraux : lamivudine adéfovir dipivoxil
Hépatite C	VHC Incubation quatre à douze semaines	Sanguine Sexuelle Materno-fœtale	Asymptomatique dans 90 % des cas Localisation hépatique du virus et dans les lymphocytes Hépatite chronique dans 80 % des cas Début asymptomatique, puis fibrose hépatique, évolution vers la cirrhose • Diagnostic : sérologique. Ponction hépatique pour apprécier le degré de fibrose	Cirrhose, insuffisance hépatique, carcinome hépatocellulaire	• Prévention des IST • Traitement : interférons bêta 1a et 1b Interféron alpha 2b, ribavirine
Sida	Rétrovirus, Lentivirus VIH 1 et 2 Virus de l'immunodéficience humaine	Sexuelle Sanguine (toxicomanie) Materno-fœtale Allaitement	• Localisation dans les lymphocytes T4 • Phase de latence • Primo-infection : séroconversion au bout de six à douze semaines • Phase B : 200 < T4 < 400/microlitre de sang Mène à une immunodépression sur plusieurs années Déclenchement des infections opportunistes • Phase C : phase terminale dite « de sida » = T4 < 200/microlitre de sang et des LT8 Apparition de pathologies graves (cancers, tuberculose, toxoplasmose), manifestations neurologiques (encéphalite, myélites) • Diagnostic : sérologique		• Prévention primaire : prévention IST, éducation de la population • Prévention secondaire : dépistage, traitement pour prolonger la phase de latence, pour éviter la contamination • Traitement : antiviraux multithérapie, traitements des manifestations cliniques et des effets secondaires des médicaments

Tab. 15. **Tableau clinique des infections virales et leur traitement.**

Maladies virales infantiles

Pathologie	Agent pathogène	Contamination	Signes cliniques et diagnostic	Complications	Prévention et traitement
Rougeole	Paramyxovirus Virus morbilleux	Aérienne par gouttelettes de salive	• Incubation : silencieuse, de dix à quatorze jours • Invasion : catarrhe oculo-nasale et signes de Köplick • Période d'état : énanthème maculo-papuleux, fièvre souvent élevée, toux, photophobie • Diagnostic : clinique	Infections pulmonaires parfois sévères Atteintes neurologiques (encéphalite) Atteinte de la sphère ORL	• Prévention : vaccination • Traitement : symptomatique
Oreillons	Paramyxovirus Virus ourlien	Aérienne par gouttelettes de salive	• Incubation : silencieuse, de quatorze jours • Invasion : très courte, fièvre et asthénie • Période d'état : parotidite (tuméfaction unie ou bilatérale de l'oreille au maxillaire inférieur ; visage en poire), fièvre modérée, l'enfant se plaint de douleur au niveau de l'oreille • Diagnostic : clinique	Syndrome méningé Pancréatite Atteinte des glandes sexuelles (orchite ourlienne, laissant une stérilité masculine)	• Prévention : vaccination • Traitement : symptomatique
Rubéole	Virus à ARN	Aérienne par gouttelettes de salive Transmission materno-fœtale	• Incubation : silencieuse, de 14 à 21 jours • Invasion : fièvre légère, non caractéristique • Période d'état : adénopathie cervicale et occipitale non douloureuse, exanthème au visage puis au reste du corps (macules rouges) Formes frustes et asymptomatiques fréquentes • Diagnostic : clinique et sérologique	Rhumatismales (grosses articulations) Neurologiques : méningites, encéphalites Hématologiques : purpura thrombopénique Risque tératogène : rubéole congénitale	• Prévention : vaccination • Traitement : en fonction de la situation
Varicelle	Herpes virus (HZV)	Aérienne Contact direct (boutons de varicelle ou de zona) Contact indirect (objets contaminés)	• Incubation : silencieuse, de quatorze jours • Invasion : rapide, peu de symptômes • Période d'état : apparition de boutons à la racine des cheveux et sur le torse. Éruption maculo-vésiculeuse sur deux à trois vagues très contagieuses • Diagnostic : clinique et sérologique	Surinfections bactériennes Encéphalites Pneumopathies	• Prévention : vaccination sur les sujets à risque • Traitement : symptomatique, administration parfois d'antirétrovirus

Patho-logie	Agent pathogène	Contamination	Signes cliniques et diagnostic	Complications	Prévention et traitement
Zona	Herpes virus (HZV)	Réactivation du virus en dormance dans les ganglions nerveux	Éruption vésiculeuse au niveau du thorax, du cou, d'un membre supérieur, des nerfs lombaires et sacrés, de la branche ophtalmique du trijumeau Des douleurs parfois très importantes de type brûlures apparaissent le long du nerf atteint avant les atteintes cutanées : rougeur locale, apparition de vésicules puis de pustules puis de croûtes. Guérison en deux à trois semaines	Douleurs résiduelles postzostériennes, pendant quelques semaines chez le sujet jeune ou quelques mois chez le sujet de plus de 60 ans Atteinte ophtalmique de la cornée ou de l'iris	• Traitement : antalgiques, antirétrovirus, Zelitrex®, Zovirax®

Tab. 16. **Tableau clinique des maladies virales infantiles et leur traitement.**

Traitements antiviraux

Les antiviraux sont des médicaments qui agissent contre la multiplication des virus dans la cellule infectée ou qui évitent la contamination des cellules saines par les virus.

La classification se fait selon le spectre d'activité.

▸ Antiviraux de la grippe

- Amantadine : inhibe la réplication du virus.
- Inhibiteurs des neuraminidases : curatifs de la grippe.

▸ Antiviraux de l'herpès, la varicelle et le zona

- Aciclovir : inhibition de la DNA polymérase empêchant la réplication virale.
- Valaciclovir : prodrogue de l'aciclovir, possède une meilleure biodisponibilité.

Les effets secondaires sont rares : céphalées, troubles digestifs.

▸ Antirétroviraux : VIH

- Inhibiteurs de la transcriptase inverse : ils sont virustatiques.
  Les effets secondaires sont nombreux : anémie, neutropénie, céphalées, myalgie, neuropathie sensitivomotrice.
- Inhibiteurs de la protéase ou antiprotéases : ils empêchent la formation de nouvelles particules virales.
  Les effets secondaires sont nombreux : diarrhées, neuropathies, céphalées, asthénie.
- Inhibiteurs de fusion : ils empêchent la fixation du VIH sur la cellule cible (LT CD4) et la pénétration de l'ARN viral.

▸ Traitement de l'hépatite B

- Interférons alpha-2a alpha-2b : ils inhibent la réplication virale dans la cellule.
  Les effets secondaires sont : infections respiratoires, troubles de l'humeur et syndrome pseudo-grippal.
- Lamivudine : c'est un inhibiteur de la transcriptase inverse.
- Adéfovir dipivoxil.

▸ Traitement de l'hépatite C

- Interférons alpha-2a et alpha 2-b.
- Ribavirine : large spectre antiviral. Elle doit être prise au cours d'un repas riche en graisses. Le traitement est tératogène.

Affections parasitaires

Généralités et environnement

Maladie	Agent pathogène et mode de transmission	Signes caractéristiques et diagnostic	Prévention et traitement
		Vers plats	
Tæniasis Ver solitaire	*Tænia saginata* : consommation de viande de bœuf crue ou insuffisamment cuite *Tænia solium* : consommation de viande de porc insuffisamment cuite	• Le plus souvent, le téniasis est asymptomatique. Le sujet se plaint de douleurs épigastriques, diarrhées, nausées, asthénie, amaigrissement Chez l'enfant, nervosité et insomnie • Diagnostic : par examen des selles. Les anneaux sont découverts dans les selles	• Prévention : hygiène alimentaire (conservation des viandes à – 20 °C, bien les cuire), surveillance sanitaire de la viande bovine et porcine dans les abattoirs par les vétérinaires • Traitement : médicaments ténifuges ou antihelminthiques : Trédémine®
		Vers ronds	
Ascaridiose	*Ascaris lumbricoïdes* : contamination orofécale (œufs), eau et aliments lavés contaminés	Au début de l'infestation (passage des larves dans les voies respiratoires) : toux sèche, dyspnée, fièvre, douleurs rétrosternales. Lors du passage des vers adultes dans les intestins : douleurs abdominales, troubles du transit (voire occlusion), élimination des vers dans les selles, anorexie, irritabilité Chez l'enfant : prurit, urticaire, convulsions • Diagnostic : par examen des selles. Les anneaux sont découverts dans les selles	• Prévention : prévenir le péril fécal, hygiène alimentaire (ne pas consommer de légumes et fruits crus, de l'eau souillée) • Traitement : médicaments antihelminthiques : Combantrin®, Fluvermal®
Oxyurose	*Enterobius vermicularis* : infestation par voie orofécale (œufs)	L'oxyurose est une parasitose bénigne, surtout chez l'enfant, qui se traduit par un prurit anal, le soir ou la nuit, accompagné d'insomnie, de nervosité, d'irritabilité • Diagnostic : on retrouve des vers adultes dans les selles et des œufs embryons nés au niveau de la marge de l'anus	• Prévention : mesures d'hygiène strictes (propreté des mains, ongles courts, nettoyage du linge) • Traitement de la famille entière avec des médicaments efficaces comme le Fluvermal®. Ne pas oublier de renouveler le traitement deux à trois semaines après
		Parasitoses banales	
Scabiose Gale	*Sarcoptes scabiei* : transmission par contact direct	Éruption papuleuse fortement prurigineuse, prurit fort désagréable au niveau des doigts avec apparition de galeries (sillons) entre les doigts et lésions de grattage	• Prévention : mesures d'hygiène (soins corporels) • Traitement : lotions scabicides : Ascabiol®, Scabecid®, Élénol®

Maladie	Agent pathogène et mode de transmission	Signes caractéristiques et diagnostic	Prévention et traitement
Pédiculose	Poux de tête : transmission directe	Démangeaisons intenses du cuir chevelu, excoriations et risques de surinfections	• Prévention : mesures d'hygiène individuelles et collectives • Traitement : antipédiculeux
	Poux du corps	Lésions de grattage au niveau du corps	
	Poux du pubis ou morpions : transmission directe, mauvaise hygiène	Prurit pubien très évocateur avec lésions de grattage	
		Protozoaires	
Amibiase	*Entamoeba histolytica* : contamination orofécale par les kystes (eau, légumes, fruits crus, souillés) Forme *minuta*, non pathogène, présente chez les porteurs Forme *histolytica*, pathogène	La forme *histolytica* conduit à : • une amibiase intestinale aiguë : diarrhée sanglante, « dysenterie amibienne » • une amibiase intestinale chronique : syndrome du côlon irritable	• Prévention : mesures d'hygiène destinées à réduire le péril fécal. Désinfecter l'eau, ne pas consommer de légumes et de fruits crus • Dépistage par examen direct des selles, sérologique • Traitement : amoebicides de contact pour la forme *minuta*, amoebicides tissulaires pour la forme *histolytica*
Toxoplasmose	*Toxoplasma gondii* : contamination orofécale par les kystes (viande insuffisamment cuite) ou par les oocystes (eau ou légumes souillés par les selles des chats) Contamination materno-fœtale	• Parasitose bénigne : adénomégalies cervicales, fièvre, asthénie, atteinte du système nerveux central, du système cardiaque chez les immunodéprimés • Responsable de toxoplasmose congénitale : mort *in utero* au début de la grossesse, hydrocéphalie, troubles neurologiques, cardiaques, atteintes oculaires (choriorétinite), ictère, hépato-splénomégalie, encéphalopathie	• Prévention : hygiène alimentaire (consommer de la viande très cuite, bien laver les fruits et les légumes, attention au chat !) • Dépistage systématique sérologique • Traitement : antifolinique et antifolique (Malocide® + Adiazine®), Rovamycine® en début de grossesse
Paludisme	*Plasmodium falciparum, ovale, vivax, malariae* : contamination par un vecteur (piqûre de l'anophèle femelle)	• Phase préérythrocytaire : syndrome pseudogrippal (céphalées intenses, malaise général, asthénie), troubles digestifs (nausées, vomissements) • Phase d'état (phase érythrocytaire) : fièvre très élevée, sueurs abondantes, tremblements, troubles neurologiques, asthénie, anémie hémolytique, hépatomégalie, splénomégalie	• Prévention : chimioprophylaxie avec des antipaludéens, utilisation d'insecticides pour lutter contre les anophèles, suppression des eaux stagnantes, emploi de moustiquaires, protection du corps avec des lotions répulsives et par des habits couvrant les bras et les jambes • Dépistage : goutte épaisse, sérologie • Traitement : antipaludéens

Tab. 17. **Tableau clinique des affections parasitaires et leur traitement.**

Médicaments contre le paludisme

▸ Traitement préventif

En complément de la protection contre les piqûres de moustiques, la chimioprophylaxie a pour objectif d'éviter l'expression de la morbidité (elle n'évite pas l'infestation). Elle est commencée le jour du départ et prolongée après le retour.

Le choix dépend du voyageur et du voyage. Les pays sont classés en fonction de la chloroquinorésistance :

- pays du groupe 1 : pas de chloroquinorésistance : utilisation de la chloroquine seule ;
- pays du groupe 2 : chloroquinorésistance modérée : association chloroquine et proguanil ;
- pays du groupe 3 : chloroquinorésistance élevée : méfloquine, association atovaquone, chloroquine et doxycycline.

DCI	Effets secondaires
Chloroquine	Urticaire, prurit Céphalées Nausées Baisse de l'acuité visuelle, rétinopathie, cécité Troubles auditifs Pigmentation réversible des ongles et muqueuses
Proguanil	Intolérance gastrique Éruption cutanée, prurit Dépigmentation, chute de cheveux
Proguanil-atovaquone	Nausées, vomissements, douleurs abdominales Toux Céphalées Ulcération buccale Allergie cutanée Chute de cheveux
Méfloquine	Céphalées, vertiges, insomnies Gastralgies, vomissements Troubles du rythme cardiaque Troubles neuropsychiques : convulsions, excitation, confusion
Doxycycline	Nausées, gastralgies Photosensibilisation Anémie, allergie, hypertension intracrânienne

Tab. 18. Effets secondaires des DCI en traitement préventif du paludisme.

▸ **Traitement curatif**

DCI	Effets secondaires
Quinine	Acouphènes, vertiges, troubles visuels, convulsions Vomissements, diarrhées
Halofantrine	Diarrhées, douleurs abdominales, nausées Céphalées, toux, myalgies, vertiges Risque de torsades de pointe
Sulfadoxine-pyriméthamine	Carence en acide folique, anémie Asthénie, irritabilité Troubles neurologiques

Tab. 19 **Effets secondaires des DCI en traitement curatif du paludisme.**

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Parmi les antibiotiques suivants, indiquez ceux qui n'appartiennent pas à la famille des macrolides :**
   a) érythromycine ;
   b) spectinomycine ;
   c) josamycine ;
   d) nétilmicine.

2. **L'acide clavulanique est :**
   a) néphrotoxique ;
   b) hépatotoxique ;
   c) ototoxique.

3. **Quel est l'intérêt d'associer l'acide clavulanique ?**
   a) Permettre une prescription de pénicilline chez le sujet allergique.
   b) Supprimer les résistances aux bêtalactamases par inhibition des bêtalactamases.
   c) Améliorer l'observance en réduisant le nombre de prises quotidiennes.

4. **À quelle famille d'antibiotiques appartient la péfloxacine ?**
   a) Tétracyclines.
   b) Aminosides.
   c) Fluoroquinolones.
   d) Bêtalactamines.

5. **Quels sont les antibiotiques qui sont utilisables pendant la grossesse ?**
   a) Amoxicilline.
   b) Tétracycline.
   c) Spiramycine.
   d) Ofloxacine.

6. **La toxoplasmose est traitée par :**
   a) spiramycine ;
   b) amoxicilline ;
   c) rifampicine ;
   d) sulfadiazine.

7. **Les sinusites à pneumocoque sont traitées par :**
   a) lévofloxacine ;
   b) josamycine ;
   c) mésofloxacine ;
   d) métronidazole.

8. **Parmi les affirmations suivantes, indiquez celles qui sont vraies :**
   a) la rifampicine est un inhibiteur enzymatique ;
   b) la rifampicine est active sur le bacille tuberculeux ;
   c) la rifampicine provoque une coloration rouge orangé des urines ;
   d) la rifampicine favorise l'élimination de la vitamine B6.

9. **L'antibiogramme permet :**
   a) d'isoler le germe ;
   b) de déterminer la sensibilité du germe ;
   c) de déterminer le spectre d'action.

10. **CMI signifie :**
   a) concentration maximale inhibitrice ;
   b) concentration minimale inhibitrice ;
   c) concentration minimale inductrice ;
   d) concentration maximale inductrice.

11. **La métronidazole et l'alcool provoquent :**
   a) un effet antabuse ;
   b) des bouffées vasomotrices ;
   c) des nausées ;
   d) des crampes musculaires.

12. **L'ototoxicité est un accident caractéristique des :**
   a) macrolides ;
   b) aminosides ;
   c) tétracyclines.

13. **La photosensibilisation est un effet indésirable des :**
   a) fluoroquinolones ;
   b) céphalosporines ;
   c) aminosides ;
   d) tétracyclines.

14. **Concernant l'effet bactéricide des antibiotiques :**
   a) les associations de bêtalactamines aux aminosides sont habituellement bactéricides ;
   b) les aminosides sont habituellement bactéricides ;
   c) les macrolides sont habituellement bactériostatiques ;
   d) les pénicillines sont habituellement bactériostatiques.

15. **Complétez le tableau** ci-dessous avec les spécialités **suivantes** : Monuril®, **Amodex®, Ketek®, Ciflox®**, Tolexine®, Rifadine®, **Birodogyl®.**

	Risque de rhabdomyolyse en association avec certaines statines
	Son association est contre-indiquée avec les contraceptifs oraux
	Peut entraîner des problèmes tendineux, notamment au niveau du tendon d'Achille
	Risque accru de réactions cutanées en association avec l'allopurinol
	Est exclusivement indiqué dans le traitement des infections stomatologiques
	Est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans
	Risque d'hypertension intracrânienne en association avec les rétinoïdes

16. **Complétez le tableau suivant :**

Maladie	Virale	Parasitaire	Bactérienne	Fongique	Mode de contamination
Listériose					
Varicelle					
Gale					
Tuberculose					
Blennorragie					
Rougeole					
Toxoplasmose					
Paludisme					
Botulisme					
Syphilis					
Hépatite B					
Pied d'athlète					

17. Complétez le tableau suivant :

DCI	Antibiotique	Antiparasitaire	Antiviral	Antifongique
Péfloxacine				
Éconazole				
Aciclovir				
Méfloquine				
Roxithromycine				
Niclosamide				
Lamivudine				
Rifampicine				
Terbinafine				
Ribavirine				

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 4

Allergies et anti-allergiques

Les pathologies allergiques sont en constante augmentation.

Terrain, risques et réactions allergiques

On estime que tout individu développera une réaction allergique au cours de sa vie.

La réaction allergique est une réaction d'hypersensibilité immédiate vis-à-vis d'une substance considérée comme nocive : l'allergène. Elle se déroule en deux temps :
- phase de sensibilisation sans signes cliniques ;
- phase de réaction allergique lors du second contact.

Les allergènes

Il est difficile de connaître tous les allergènes. Les plus fréquents sont :
- les pollens, la poussière de maison, les acariens, les poils d'animaux ;
- les médicaments (antibiotiques, produits de contraste iodés, lidocaïne, codéine, sulfamide, etc.) ;
- les aliments : gluten, arachide, chocolat, crustacés, œufs, lait de vache ;
- les venins d'hyménoptères ;
- les métaux (nickel et chrome) : boucle de ceinture, pièces de monnaie, etc. ;
- le latex ;
- les colorants.

Les tests d'hypersensibilité permettent de rechercher l'allergène.

Manifestations cliniques et risques

▸ Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques sont variées selon la voie de pénétration :
- bronches : asthme, toux allergique ;
- peau : eczéma atopique, urticaire ;
- nez, sinus : rhinite ;
- yeux : conjonctivite, blépharite ;
- larynx : laryngite ;
- tube digestif : maladie cœliaque, intolérance au lait de vache.

Toutes ces manifestations sont chroniques et récidivantes.

▸ **Risques**

Certaines manifestations sont amplifiées et peuvent entraîner un risque vital :
- choc anaphylactique ;
- œdème de Quincke.

Traitements

Le traitement du choc anaphylactique est l'adrénaline par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC) avec un relais par les corticoïdes injectables.

Le traitement des allergies :
- les antihistaminiques H1 : ils bloquent les récepteurs H1, empêchant la fixation de l'histamine (*cf.* [illegible]) ;
- les corticoïdes ;
- la désensibilisation : immunothérapie spécifique.

Classe d'anti H1	Effets secondaires	Remarques
Anti H1 non anticholinergiques	Vertiges, céphalées Bradycardie Sécheresse buccale Sont plus ou moins sédatifs Troubles hépatiques	Ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui limite les effets secondaires, en particulier la sédation Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs enzymatiques (augmentation du risque cardiaque et hépatique) Ne sont pas utilisés dans l'asthme
Anti H1 anticholinergiques	Somnolence Effets atropiniques	Franchissent la barrière hémato-encéphalique, ce qui provoque les effets secondaires, en particulier la sédation, et justifie leurs diverses utilisations Contre-indiqués dans le glaucome par fermeture d'angle et adénome prostatique Présents dans de nombreux produits conseils Ne sont pas utilisés dans l'asthme

Tab. 20.1 **Antihistaminiques H1, effets secondaires et remarques.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

Cochez la ou les bonnes réponses.

1. **L'allergie est :**
   a) une réaction d'hypersensibilité de type 1 ;
   b) une réaction d'hypersensibilité à complexe immun ;
   c) une réaction d'hypersensibilité immédiate.

2. **Le médiateur responsable de la réaction allergique est :**
   a) l'adrénaline ;
   b) la sérotonine ;
   c) l'histamine.

3. Les récepteurs impliqués principalement sont :
   a) les H2 ;
   b) les H3 ;
   c) les H1.

4. Les immunoglobulines impliquées sont :
   a) les IgG ;
   b) les IgE ;
   c) les IgD.

5. Le choc anaphylactique comporte :
   a) un œdème pharyngé ;
   b) une bronchodilatation ;
   c) une tachycardie ;
   d) une hypertension artérielle.

6. Parmi ces pathologies, lesquelles sont à composante allergique :
   a) l'urticaire ;
   b) l'asthme ;
   c) le rhumatisme articulaire aigu.

7. Les antihistaminiques utilisés dans l'allergie sont :
   a) antagonistes non spécifiques ;
   b) agonistes spécifiques ;
   c) antagonistes spécifiques.

8. La buclizine est un antihistaminique :
   a) ne franchissant pas la barrière hémato-encéphalique ;
   b) provoquant la somnolence ;
   c) anticholinergique.

9. La dexchlorphéniramine est contre-indiquée :
   a) en cas de glaucome chronique ;
   b) en cas d'adénome prostatique ;
   c) en cas de grossesse.

10. La desloratadine provoque :
   a) un effet sédatif ;
   b) une sécheresse buccale ;
   c) des diarrhées.

11. La cétirizine est contre-indiquée :
   a) en cas de glaucome par fermeture d'angle ;
   b) chez l'enfant de moins de 2 ans ;
   c) en cas de grossesse.

12. La désensibilisation est :
   a) une immunothérapie spécifique ;
   b) une immunothérapie non spécifique.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 5
Neurologie

Maladie de Parkinson

Définition

La maladie de Parkinson est une affection du système nerveux central qui résulte de la dégénérescence des noyaux gris centraux (*locus niger*, noyau caudé et putamen).

L'origine est idiopathique. Ce n'est pas une maladie rare, c'est le deuxième handicap moteur chez la personne de plus de 65 ans.

Il ne faut pas confondre la maladie de Parkinson et le syndrome parkinsonien ou extra-pyramidal qui est souvent d'origine iatrogène (neuroleptiques).

La maladie de Parkinson se caractérise par un hypofonctionnement dopaminergique et un hyperfonctionnement cholinergique.

Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent en général vers la cinquantaine et évoluent pendant plusieurs décennies.

Ils sont représentés par la triade parkinsonienne :

- tremblement des extrémités au repos ;
- bradykinésie ;
- hypertonie musculaire ou rigidité musculaire.

S'associent à ces signes : hypersalivation, état dépressif et confusion mentale.

L'évolution de la maladie est l'impotence et l'état grabataire.

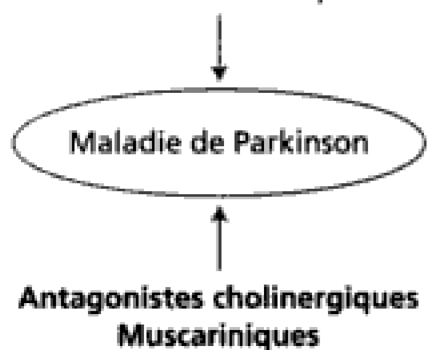
Les signes cliniques sont évocateurs.

Traitement

Le traitement est symptomatique, il ralentit l'évolution et améliore la qualité de vie du patient.

Dopaminomimétiques

- Augmentation de la biosynthèse de la dopamine.
- L-dopa plus inhibiteur de la dopadécarboxylase.
- Augmentation de la libération : amantadine.
- Inhibition du catabolisme par COMT : entacapone, tolcapone.
- Inhibition du métabolisme par IMAO B : sélégiline.
- Agonistes centraux directs des récepteurs dopaminergiques.



Antagonistes cholinergiques
Muscariniques

Les effets indésirables sont nombreux (*cf.* Tableau 21. ci-dessous).

Principe actif	Effets secondaires	Remarques
L-dopa	Troubles digestifs : nausées, vomissements Troubles cardio-vasculaires : hypotension orthostatique Fluctuations motrices Dyskinésies Insomnies, hallucinations	Prendre la L-dopa à heures régulières pour améliorer la performance motrice La prise simultanée d'acides aminés ou de protéines retarde l'absorption de la L-dopa au niveau intestinal
Agonistes dopami-nergiques	Troubles digestifs : nausées, vomissements Hypotension, palpitations Dyskinésies Somnolence Accès brusques de sommeil État confusionnel	Surveiller la tension artérielle Les effets secondaires sont plus ou moins importants, certains ont une structure ergotée avec un risque d'ergotisme
Inhibiteurs de la COMT	Diarrhées, nausées Coloration des urines en brun rouge	Risque d'hépatotoxicité
Inhibiteurs de MAO B	Bradycardie Sécheresse buccale Étourdissements Insomnies Vomissements	À forte dose, il y a une inhibition de la MAO A et B, donc attention à l'alimentation riche en tyramine pouvant provoquer l'effet fromage
Anticholi-nergiques	Effets atropiniques	Utilisés surtout en association avec les neuroleptiques pour éviter le syndrome parkinsonien Provoquent des confusions mentales

Tab. 21. **Effets indésirables du traitement de la maladie de Parkinson.**

Maladie d'Alzheimer

Définition

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences. C'est une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration progressive et durable des fonctions cognitives (fonctions qui aboutissent à la connaissance) et accompagnée d'un état de démence avec une modification de la personnalité.

L'altération neuronale entraîne un déficit cholinergique et un excès de glutamate (neurotoxique). Il y a la présence de deux lésions caractéristiques : les plaques séniles (dépôt de protéines bêta-amyloïdes) et les dégénérescences neurofibrillaires.

Le principal facteur de risque est l'âge. Les femmes sont plus touchées que les hommes.

Signes cliniques

La maladie peut évoluer sur plusieurs décennies.

La phase de début est non caractéristique : troubles de la mémoire, du geste, du langage accompagnés d'un désintérêt et d'un état dépressif.

L'évolution de la maladie est un syndrome démentiel.

Le diagnostic est difficile et comporte une étude comportementale et cognitive.

Traitement

Le traitement est symptomatique et doit être institué le plus tôt possible devant des signes cliniques évocateurs. Il retarde l'évolution de la maladie :

- Anticholinestérasique : donépézil, rivastigmine, galanthamine en traitement principal. Il empêche la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique.
  Les effets secondaires : diarrhées, nausées, anorexie, fatigue, crampes musculaires, hallucinations, agressivité et agitation ;
- Antidémence : mémantine : antagoniste des récepteurs NMDA en association avec les anticholinestérasiques.
  Les effets secondaires : hypertension artérielle, somnolence, céphalées, vertiges et constipation.

Le traitement est sous surveillance clinique.

Le patient doit être assisté par un auxiliaire de santé ou un membre de son entourage. Une prise en charge non médicamenteuse est nécessaire (orthophonie, kinésithérapie, psychologie).

Migraine

Définition

Douze pour cent de la population en souffrent avec une prédominance féminine et les questions des patients sont fréquentes : « J'ai mal à la tête, suis-je migraineuse ? ».

Il ne faut pas confondre « migraine », « céphalée » ou « mal de tête ».

La céphalée est uniquement la douleur.

La migraine est un type particulier de céphalées. On la définit par la répétition de crises de céphalées (fréquence et intensité variables) qui durent entre 4 et 72 heures

et sont accompagnées de troubles sensoriels (photophobie, phonophobie) et de signes digestifs (nausées et vomissements).

La douleur est pulsatile, hémicrânienne (tempes, front, orbites), amplifiée par le mouvement.

La céphalée correspond à une vasodilatation, une réaction inflammatoire et une déplétion en sérotonine.

Il existe surtout deux types de migraines :

- la *migraine commune* avec uniquement la répétition de crises de céphalées ;
- la *migraine avec aura* : présence de signes neurologiques avant la crise provoqués par une vasoconstriction.

Facteurs déclenchants

Il existe des facteurs déclenchants qui devront être évités. Le migraineux doit avoir une hygiène de vie parfaite. Les facteurs déclenchants sont nombreux et personnels :

- le stress, l'anxiété ;
- l'alimentation : consommation d'alcool, chocolat, glutamate (présent dans la cuisine chinoise), aliments gras ;
- les estrogènes ;
- les vasodilatateurs ;
- les facteurs climatiques : luminosité, vent, froid ou chaleur ;
- le jeûne, l'hypoglycémie ;
- le tabac.

Prodromes de la crise

Il existe pour certains patients les prodromes qui annoncent la crise. Le migraineux doit connaître son prodrome, ce qui lui permet de prendre immédiatement son traitement.

Les plus fréquents sont :

- des troubles de l'humeur : irritabilité, anxiété ;
- des troubles de l'appétit : fringale ou anorexie ;
- une hyperesthésie sensorielle : à la lumière, au bruit, aux odeurs, la chair de poule ;
- des bâillements, des frissons, etc.

Traitements

▸ Traitement de crise

Dans la crise, le traitement consiste à soulager la douleur, donc la céphalée. Il est recommandé de commencer par les AINS, donc prendre du Bi-Profénid®, et s'il n'y a pas de soulagement de la douleur dans les deux heures, prendre le triptan.

Traitement de la crise			
Classe pharmacologique	Effets secondaires	Contre-indications	Remarques
AINS	*Cf.* chapitre AINS	*Cf.* chapitre AINS	Ils peuvent être pris même dans l'aura. Bien attendre deux heures pour reprendre un AINS ou un triptan
Agoniste des récepteurs 5-HT1 ou triptan	Effet triptan (pesanteur de la tête et sensation de striction au niveau du cou) Tachycardie Vertiges Hypertension artérielle (HTA) Bouffées de chaleur Fourmillements Somnolence Céphalées d'accoutumance	Antécédent d'infarctus Antécédent d'AVC HTA Artérite Maladie de Raynaud Insuffisance coronarienne Insuffisance rénale sévère Allaitement	Ils sont vasoconstricteurs, ne doivent être pris que dans la céphalée, jamais en prévention Attention à l'abus des triptans (huit à dix prises par mois). Si renouvellement de la prise, attendre un intervalle de quatre heures
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Nausées, vomissements Fourmillements Tachycardie Vertiges Céphalées d'accoutumance	Antécédent d'infarctus Antécédent d'AVC HTA Artérite Maladie de Raynaud Insuffisance coronarienne Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique sévère Allaitement	Mauvaise biodisponibilité par voie orale, la voie d'administration transmucosale (nasale) est donc active plus rapidement. Ils ne doivent pas être pris dans l'aura Ne pas associer aux triptans

Tab. 22. **Principes actifs du traitement de crise de migraine.**

▸ Traitement de fond

Lorsque les crises reviennent régulièrement, toutes les semaines, et durent plusieurs jours, il faut consulter dans un service antimigraine ou un neurologue.

Il existe des traitements de fond pour éviter les crises :

- le propranolol (bêtabloquant) ;
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle ;
- les antisérotoninergiques ;
- les antiépileptiques : topiramate.

Il faut dépister l'abus des antalgiques ou des traitements de crise.

Épilepsie

Définition

Affection chronique du fonctionnement cérébral caractérisée par la répétition de crises épileptiques spontanées dont les symptômes sont variables d'un patient à l'autre, mais qui peuvent entraîner une perte de conscience ou des convulsions. L'épilepsie touche l'enfant et l'adulte.

Lorsque la cause est inconnue, on parle d'« épilepsie primaire ». Si l'épilepsie est provoquée par des lésions neurologiques, on parle d'« épilepsie secondaire ».

L'épilepsie est caractérisée par l'activation subite anormalement intense et simultanée d'un grand nombre de neurones cérébraux (au niveau cortical). Il y a une rupture d'équilibre au niveau synaptique entre les neuromédiateurs stimulants (glutamate et aspartate) et inhibiteur (GABA : acide gamma-aminobutyrique), ce qui provoque les phénomènes convulsifs. Dans l'épilepsie, il y a un déficit en GABA à l'origine de l'hyperexcitation des cellules nerveuses. L'activation de canaux ioniques calciques et sodiques intervient dans la libération des neuromédiateurs excitateurs.

L'épilepsie est caractérisée par un tracé anormal de l'électroencéphalogramme.

Classification des épilepsies selon l'OMS

▸ Épilepsie généralisée

Décharge globale des neurones à l'ensemble du cerveau.

- Crise tonicoclonique généralisée qui comprend cinq phases :
  - perte de conscience brutale et chute du patient avec un cri involontaire ;
  - phase tonique : contraction musculaire généralisée ;
  - phase clonique : convulsions violentes ;
  - phase postcritique résolutive : relâchement musculaire et relâchement des sphincters ;
  - reprise de la conscience progressive, le patient n'a aucun souvenir de la crise.
- Crise d'absences : uniquement perte de connaissance soudaine et brève avec une amnésie totale.

▸ Épilepsie partielle

La décharge prend naissance dans une zone cérébrale bien délimitée. Les signes cliniques sont discrets. Le patient est conscient avec des secousses localisées. Fréquente chez l'enfant, elle peut s'accompagner de troubles du comportement et d'un retard de l'apprentissage.

▸ État de mal

Crise épileptique prolongée ou multiplication des crises à intervalles rapprochés.

Facteurs déclenchants

La consommation d'alcool, la lumière violente, le manque de sommeil, la fatigue, le stress, l'hyperthermie, le bruit sont des facteurs qui peuvent déclencher des crises.

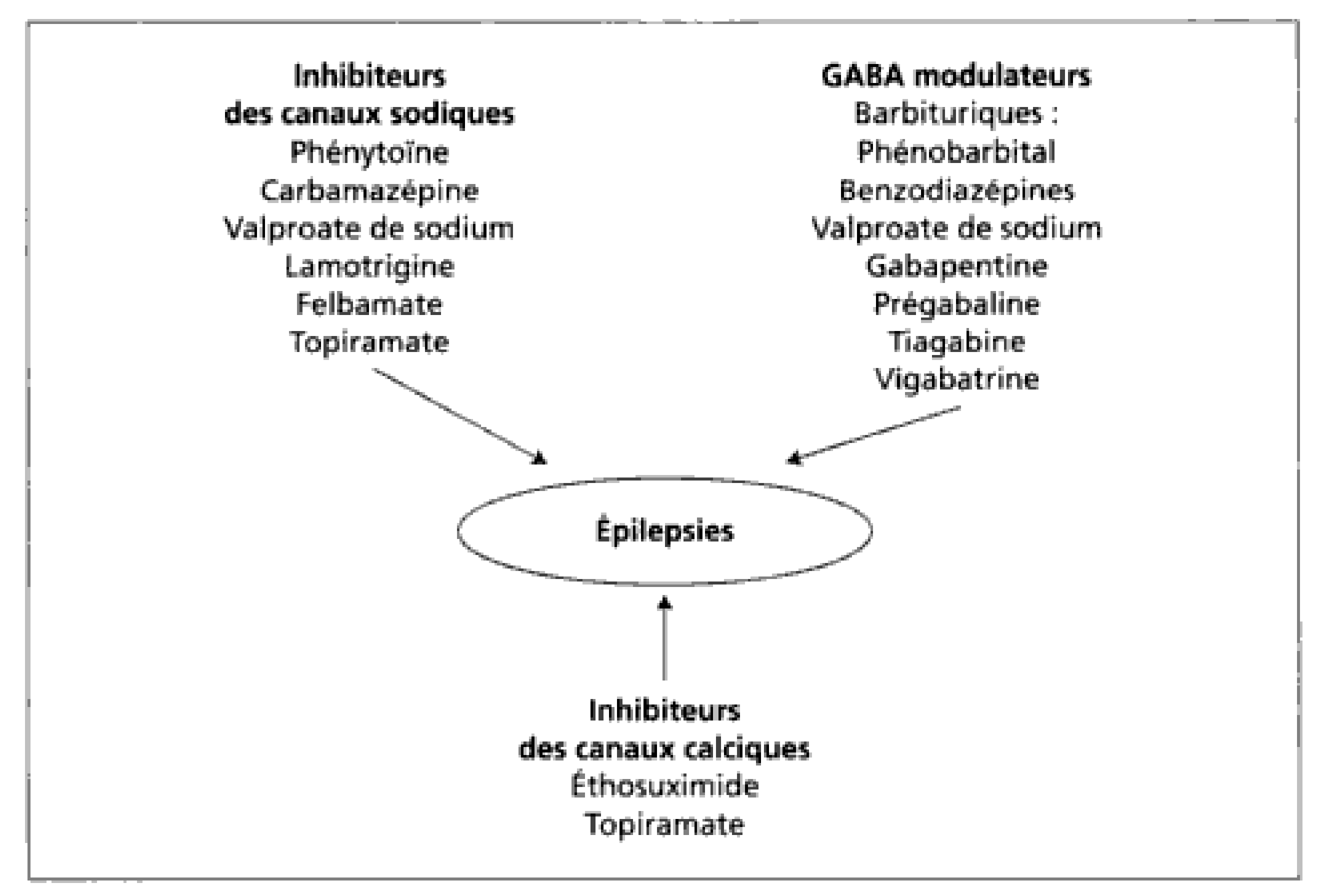
Traitement

Le traitement est symptomatique, il n'y a pas de traitement curatif. Il ne doit jamais être interrompu sans avis médical et doit avoir une bonne observance.

La posologie est progressive, jusqu'à la suppression des crises pour limiter les effets secondaires.

L'alcool est contre-indiqué, c'est un facteur déclenchant des crises.

Une prise en charge psychothérapique est souvent nécessaire.



Effets secondaires

Les effets secondaires sont nombreux :

Classe pharmacologique	Principaux effets secondaires
Barbituriques	Somnolence diurne, sédation, réveil difficile, ostéomalacie, dépendance
Benzodiazépine	Somnolence diurne, sédation, amnésie rétrograde, apnée du sommeil
Valproate de sodium	Gastralgie, nausées, vomissements, somnolence, prise de poids (orexigène), réactions cutanées Risque d'hépatotoxicité
Carbamazépine	Somnolence, sédation, vertiges, céphalées, diplopie, troubles hépatiques, troubles hématologiques (leucopénie), allergie cutanée, hyponatrémie
Phénytoïne	Confusion mentale, nausées, vomissements, constipation, hypertrophie gingivale, troubles hématologiques (anémie par carence folique), hypovitaminose D, allergie cutanée
Gabapentine	Bonne tolérance, nausées, vomissements, prise de poids, asthénie, céphalées
Vigabatrine	Diminution du champ visuel, somnolence, céphalées, vertiges, prise de poids

Classe pharmacologique	Principaux effets secondaires
Vigabatrine	Diminution du champ visuel, somnolence, céphalées, vertiges, prise de poids
Lamotrigine	Troubles digestifs, vertiges, somnolence, céphalées Accidents cutanés graves : toxidermie
Topiramate	Troubles digestifs, altération cognitive, perte de poids, céphalées, somnolence, asthénie, lithiase urinaire
Prégabaline	Étourdissements, somnolence

Tab. 23. **Effets secondaires des principes actifs entrant dans le traitement de l'épilepsie.**

Les contre-indications sont à rapporter aux risques de l'épilepsie.

Sclérose en plaques

Définition

Affection neurologique inflammatoire qui touche la substance blanche du système nerveux central. Elle se caractérise par une destruction de la gaine de myéline, ce qui perturbe la conduction de l'influx nerveux. Elle présente des foyers inflammatoires formant des plaques de démyélinisation qui sont disséminées au niveau du SNC.

La maladie évolue par poussées successives, avec rémission, mais aggravation à chaque nouvelle poussée.

Elle atteint l'adulte jeune.

Sa cause reste inconnue, mais elle fait intervenir des facteurs immunologiques (maladie auto-immune), des facteurs viraux (infections virales de l'enfance), des facteurs génétiques et environnementaux.

Signes cliniques

Ils varient d'un individu à l'autre :
- troubles oculaires ;
- troubles cérébelleux : tremblements, vertiges ;
- troubles sensitifs : paresthésies.

L'évolution est lente, par poussées et les troubles s'aggravent :
- incoordination des mouvements, difficultés à la marche ;
- troubles de la miction ;
- troubles de l'humeur.

Les séquelles aboutissent à un handicap croissant invalidant.

Diagnostic

- Étude du LCR.
- Tests d'auto-immunité.
- IRM.

Traitements

- Traitement des poussées inflammatoires : corticoïdes : méthylprednisolone
- Traitement préventif des poussées inflammatoires :
  - immunomodulateurs : interférons bêta
  - glatiramère : copaxone® (dévie la réaction immunitaire)
  - mitoxantrone : dans les formes agressives.

Le traitement des douleurs de type neurogènes utilise les antiépileptiques.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Complétez le **tableau suivant en cochant le(s) signe(s) correspondant à la pathologie.**

Signes cliniques	Maladie de Parkinson	Migraine	Maladie d'Alzheimer	Épilepsie	Sclérose en plaques
Akinésie					
Photophobie					
Paralysie progressive					
Contractions musculaires					
Douleur hémicrânienne					
Tremblements des extrémités					
Convulsions					
Perte de mémoire					
Nystagmus oculaire					
Fugue					

2. Répondez par oui ou non.

Facteurs favorisant la crise d'épilepsie	Oui	Non
Alcool		
Lumière		
Tabac		
Hyperthermie		
Fatigue		
Bruit		
Vitamine C		
Sport		
Café		

3. Cochez les bonnes réponses traitement-pathologie.

DCI	Maladie de Parkinson	Sclérose en plaques	Maladie d'Alzheimer	Épilepsie	Migraine
Gabapentine					
Naratriptan					
Ropinirole					
Mémantine					
Lamotrigine					
Interféron bêta					
Donépézil					
Propranolol					
Acide valproïque					
Oxcarbazépine					
Pergolide					
Dihydro-ergotamine					

4. Cochez la ou les bonnes réponses.

1) La L-dopa s'utilise :
   a) toujours seule ;
   b) toujours associée aux inhibiteurs de la dopadécarboxylase ;
   c) toujours associée aux IMAO.

2) Il faut prendre la L-dopa :
   a) avant le repas ;
   b) pendant le repas ;
   c) avec un repas riche en protéines.

3) Les dyskinésies :
   a) sont des signes précoces de la maladie ;
   b) sont résolues avec les agonistes dopaminergiques ;
   c) apparaissent au cours du traitement par la L-dopa.

4) Le syndrome parkinsonien est induit par :
   a) les benzodiazépines ;
   b) les neuroleptiques ;
   c) les antidépresseurs.

5) L'acide valproïque est tératogène.
   a) Vrai.
   b) Faux.

6) La carbamazépine est :
   a) un inducteur enzymatique ;
   b) un inhibiteur enzymatique.

7) La prégabaline est utilisée dans :
   a) l'épilepsie ;
   b) la migraine ;
   c) les douleurs neurogènes.

8) Les triptans sont contre-indiqués en cas :
   a) d'antécédents d'infarctus du myocarde ;
   b) de grossesse ;
   c) d'hypertension artérielle sévère.

9) Les dérivés de l'ergot de seigle :
   a) peuvent être associés aux AINS ;
   b) ne peuvent pas être associés au paracétamol ;
   c) peuvent être associés aux triptans ;
   d) ne peuvent pas être associés aux agonistes dopaminergiques.

10) Les migraines peuvent être provoquées par :
   a) les vasodilatateurs périphériques ;
   b) les contraceptifs estroprogestatifs ;
   c) les opiacés.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 6
Affections mentales

Troubles du sommeil

Nous passons un tiers de notre vie à dormir. Sans sommeil, nous ne pourrions pas vivre.

Définition

Le sommeil naturel sert à restaurer les fonctions cérébrales indispensables au maintien du bon équilibre.

Le besoin quantitatif de sommeil est différent d'un individu à un autre. En moyenne, il varie entre quatre heures et dix heures par 24 heures. Le plus important est la qualité du sommeil.

Le sommeil fonctionne par cycles de 90 minutes environ, chaque cycle comporte différents stades :
- le sommeil lent, profond et léger (absence de mouvements oculaires, baisse de la température corporelle, de la fréquence respiratoire, du pouls) ;
- le sommeil paradoxal qui correspond à la phase de rêves.

Insomnie et hypersomnie

▸ Insomnie

Elle est caractérisée par un sommeil perçu par le patient comme difficile à obtenir, non récupérateur, insuffisant.

Elle se traduit par un endormissement difficile ou des réveils nocturnes ou une durée anormalement longue de la phase de rendormissement après un réveil nocturne ou un réveil précoce.

Elle peut être occasionnelle ou chronique. Elle survient lors :
- de stress, conflit, état dépressif ou douleur ;
- d'abus d'excitants (café, alcool, exercices physiques, travail intellectuel tardif dans la soirée, tabac, médicaments psychostimulants) ;
- d'accoutumance aux hypnotiques.

Elle est traitée par les hypnotiques qui sont des substances sédatives permettant un état de sommeil proche du sommeil naturel.

Classe pharmacologique	Effets secondaires et contre-indications	Remarques
Benzodiazépines hypnotiques Agoniste GABAergique	• Effets secondaires Somnolence diurne Troubles du comportement Amnésie rétrograde Dépendance physique et psychique Asthénie Éruption cutanée • Contre-indications Apnée du sommeil Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique Hypersensibilité	Leur demi-vie plus ou moins longue permet de différencier la prescription dans les différentes insomnies Risque de rebond à l'arrêt du traitement, de rechute et de syndrome de sevrage Durée de prescription limitée
Analogues des benzodiazépines Cyclopyrrolone et imidazopyridine	• Effets secondaires Somnolence diurne Troubles du comportement Amnésie rétrograde Dépendance physique et psychique Asthénie Éruption cutanée • Contre-indications Apnée du sommeil Insuffisance respiratoire Insuffisance hépatique Hypersensibilité	Respectent mieux les phases de sommeil Délai d'action court, donc administration juste avant le coucher Durée de prescription limitée
Antihistaminiques (H1) Phénothiazines	• Effets secondaires Somnolence diurne Effets atropiniques Réactions allergiques • Contre-indications Glaucome angle fermé Adénome prostatique Grossesse Allaitement	Utilisation des effets secondaires Effets mnésiques limités

Tab. 24. **Effets indésirables des traitements hypnotiques de l'insomnie.**

▸ Hypersomnie

C'est une prolongation pathologique de la durée absolue du sommeil (supérieure de 25 %).

On distingue :

- l'*hypersomnie primitive* (narcolepsie) : sommeil nocturne de longue durée sans éveils, un réveil difficile et des accès de sommeil dans la journée ;
- l'*hypersomnie secondaire* : lors d'encéphalites, de tumeurs cérébrales.

Le traitement des narcolepsies est le modafinil (sympathomimétique d'action centrale).

États de dépendance

Aotal®, Zyban® et Subutex® sont trois médicaments qui traitent les états de dépendance.

Définition

La dépendance est un état résultant de l'absorption continue ou périodique de certaines substances (stupéfiants, alcool, tabac ou médicaments) obligeant le sujet à continuer à les consommer pour éviter un syndrome de manque.

La dépendance peut être :

- *physique* : la suspension de la substance est à l'origine de troubles physiques ;
- *psychique* : le motif de la prise est la recherche de plaisir ou le désir de chasser une sensation de malaise.

La dépendance dépend de la substance utilisée. Elle est très rapide pour l'héroïne et plus lente pour l'alcool ou le tabac.

Différentes dépendances

▸Alcoolo-dépendance

L'alcoolisme est à l'origine d'une déchéance physique et psychique en trente ans environ après le début de l'intoxication.

Le traitement est psychologique et médicamenteux. Les médicaments utilisés sont :

- disulfirame : responsable de l'effet antabuse (bouffées congestives du visage, nausées, vomissements, tachycardie, hypotension) en présence d'alcool ;
- acamprosate ;
- naltrexone : antagoniste opiacé.

▸Tabagisme

L'arrêt brutal du tabac après un usage journalier prolongé entraîne un syndrome de sevrage (humeur dépressive, insomnies, irritabilité, agitation, augmentation de l'appétit et prise de poids).

Les médicaments du sevrage tabagique :

- substitut nicotinique ;
- bupropion : inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine ;
- varénicline : agoniste partiel des récepteurs nicotiniques neuronaux à l'acétylcholine. Activité agoniste et activité antagoniste en présence de nicotine.

▸Désintoxication aux opiacés

La dépendance à l'héroïne est rapide avec une déchéance physique et psychique qui intervient en quelques années.

Le traitement médicamenteux de substitution nécessite l'accord du patient qui doit accepter les contraintes de la prise en charge (venir régulièrement au centre de traitement et se soumettre à des analyses périodiques de contrôle urinaire) :

- Buprénorphine : agoniste-antagoniste morphinique ;
- Méthadone : opiacé.

Dépression nerveuse et anxiété, psychose et névrose

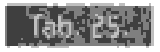
La dépression nerveuse est une pathologie fréquente aux conséquences affectives, sociales et économiques graves.

Dépression nerveuse et anxiété

▸ Diagnostic

Le diagnostic clinique repose sur l'association de signes divers à différencier d'un stress ou d'une anxiété. Les signes cliniques s'inscrivent dans la durée et l'intensité.

Signes cliniques		
Symptômes psychiques	Symptômes comportementaux	Symptômes physiques
Humeur dépressive (tristesse) Anxiété Anesthésie affective (pessimisme)	Inhibition psychomotrice Conduites suicidaires Troubles du comportement	Troubles du sommeil Perte de poids Asthénie Troubles de la sexualité Troubles digestifs Troubles cardio-vasculaires (palpitations)



Signes cliniques de la dépression nerveuse.

▸ Population à risque

La dépression peut toucher tout le monde, avec une prévalence des femmes sur les hommes pour les dépressions mélancoliques. Elle peut toucher :
- l'enfant et l'adolescent ;
- les sujets âgés, avec surtout des troubles de la concentration et de la mémoire ;
- les femmes en *post-partum* ou dépression postnatale (*baby blues*).

L'évolution la plus fréquente est la répétition d'épisodes dépressifs.

▸ Physiologie

La dépression nerveuse s'explique physiologiquement puisqu'elle résulte du dysfonctionnement des systèmes monoaminergiques cérébraux. Il existe une hypoactivité au niveau postsynaptique en :
- noradrénaline ;
- sérotonine ;
- dopamine.

▸ Traitement médicamenteux

Les antidépresseurs constituent le traitement essentiel. Ils sont parfois associés à des neuroleptiques, des anxiolytiques, des hypnotiques. Le traitement médicamenteux est souvent associé à une psychothérapie.

Familles d'antidépresseurs		
Classe pharmacologique	**Effets secondaires**	**Contre-indications**
IMAO non sélectif ou sélectif A Inhibiteur des monoamines-oxydases	Insomnies, agitation Vertiges Tachycardie Nausées Céphalées Syndrome sérotoninergique	Grossesse Allaitement Triptans Bupropion Dextrométhorphane Interaction possible avec les aliments riches en tyramine (fromages, bières, levure de bière, alcool) : effet fromage avec risque de crises hypertensives
Tricycliques Inhibiteurs non sélectifs de la recapture des monoamines	Effets atropiniques Hypersomnie Asthénie Troubles sexuels Hypotension artérielle Tremblements digitaux Troubles du rythme cardiaque Prise de poids	Glaucome angle fermé Adénome prostatique Grossesse Allaitement
Inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS)	Euphorie, hallucinations Insomnies Tremblements Céphalées Dysgueusie Pollakiurie Diarrhées Photosensibilité Syndrome sérotoninergique	Hypersensibilité IMAO
Action duale IRSNa et NaSSA	Nausées Rétention urinaire Hypersudation Bouffées de chaleur Anxiété Palpitations Vertiges Constipation	IMAO

Tab. 26. **Effets indésirables et contre-indications des différentes familles d'antidépresseurs.**

Le syndrome sérotoninergique

Plusieurs signes permettent de reconnaître le syndrome sérotoninergique dû à une augmentation de la sérotonine :

- signes psychiques : confusion mentale, agitation ;
- signes moteurs : myoclonies ;
- signes neurovégétatifs : hypo- ou hypertension, tachycardie, sueurs, frissons, hyperthermie ;
- signes digestifs : nausées, vomissement, diarrhées.

Névrose et psychose

▸ Névrose

Les névroses sont moins graves que les psychoses. Ce sont toutes les deux des affections mentales.

La névrose correspond à des symptômes variés qui entravent la vie courante du sujet sans altérer sa personnalité. Il est donc conscient de son état.

▹ *Symptômes cliniques*

État d'angoisse accompagné :

- soit de signes somatiques (troubles au niveau du corps) ;
- soit de phobies ;
- soit d'obsessions (compulsions, troubles obsessionnels compulsifs [TOC]).

▹ *Traitement*

- Anxiolytiques : benzodiazépines, méprobamate, anti-H1 (hydroxyzine).
- Antidépresseurs.

▸ Psychose

Les psychoses sont des affections mentales graves avec une atteinte globale de la personnalité. Le patient n'est pas conscient de son état.

▹ *Symptômes cliniques*

Les psychoses associent :

- des symptômes déficitaires : pauvreté du discours, perte de mémoire, indifférence, laisser-aller ;
- des symptômes productifs : hallucinations, délires, comportements inadaptés, bizarreries, agressivité, incohérence.

Il existe de nombreuses formes de psychoses :

- psychoses infantiles : autisme ;
- psychoses adolescent-adulte : schizophrénie ;
- psychose maniaco-dépressive ;
- psychose paranoïaque ;
- psychose sénile.

▹ *Traitement*

Le traitement médicamenteux doit être associé à un suivi psychiatrique. Il comprend :

- des neuroleptiques : ils améliorent tous les symptômes, en particulier les productifs. Ils sont antagonistes dopaminergiques centraux ;
- des hypnotiques anxiolytiques : benzodiazépines, anti-H1 ;
- des normothymiques ou thymorégulateurs : lithium, acide valproïque, carbamazépine.

▹ *Effets indésirables des neuroleptiques*

Syndrome malin des neuroleptiques

Il s'agit d'un effet indésirable des neuroleptiques, rare mais grave.

Il présente une hyperthermie accompagnée d'une rigidité musculaire, d'une pâleur, de troubles du rythme cardiaque et d'une altération de la conscience. Pendant le traitement, la surveillance de la température corporelle est importante pour éviter cet effet indésirable.

Autres effets indésirables

- Sédation et somnolence.
- État confusionnel.
- Dyskinésie : syndrome parkinsonien qui sera traité par l'administration d'anticholinergiques.
- Hypotension orthostatique.
- Prise de poids.
- Gynécomastie.
- Constipation et parfois sécheresse buccale.

▹ *Dosage de la lithémie*

En début de traitement par le lithium, le dosage de la lithémie est indispensable pour établir la posologie afin d'éviter les effets secondaires et le risque d'intoxication.

Les effets indésirables du lithium sont :

- tremblements des mains ;
- prise de poids ;
- polyurie accompagnée de polydipsie ;
- inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
- hyperleucocytose à neutrophiles ;
- troubles neurologiques : délires, hallucinations, convulsions.

Ces effets indésirables sont augmentés avec le potassium.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. Cochez la bonne réponse DCI-classe pharmacologique.

DCI	Imipraminique	IMAO	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
Amitriptyline				
Moclobémide				
Sertraline				
Iproniazide				
Clomipramine				

DCI	Imipraminique	IMAO	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
Venlafaxine				
Escitalopram				
Milnacipran				

2. Cochez la bonne réponse DCI-classe thérapeutique.

DCI	Anxioly-tique	Hypno-tique	Antidé-presseur	Antipsycho-tique	Normo-thymique
Paroxétine					
Sulpiride					
Chlorpromazine					
Buspirone					
Zolpidem					
Lithium					
Loxapine					
Méprobamate					
Olanzapine					
Doxylamine					
Miansérine					
Clomipramine					

3. Cochez la ou les bonnes réponses.
   1) La dépression nerveuse est caractérisée par :
      a) l'anxiété ;
      b) l'euphorie ;
      c) la perte de poids ;
      d) les tentatives de suicide.
   2) La mélancolie est une forme de :
      a) névrose ;
      b) psychose ;
      c) anxiété.

3) La dépression nerveuse est traitée par :
 a) des anxiolytiques ;
 b) des antidépresseurs ;
 c) des neuroleptiques.
4) L'autisme est une forme de :
 a) névrose ;
 b) psychose.
5) Le syndrome sérotoninergique présente :
 a) une confusion mentale ;
 b) une hypothermie ;
 c) des diarrhées ;
 d) des tremblements.
6) Les neuroleptiques provoquent :
 a) le syndrome malin ;
 b) des dyskinésies ;
 c) une hyperprolactinémie.
7) Le roquefort est déconseillé avec :
 a) les benzodiazépines ;
 b) les IMAO ;
 c) les neuroleptiques.
8) Les benzodiazépines provoquent :
 a) une somnolence diurne ;
 b) une amnésie rétrograde ;
 c) une sécheresse buccale ;
 d) une prise de poids.
9) Le lithium est responsable :
 a) d'une polydipsie ;
 b) d'une perte de poids ;
 c) d'hallucinations.
10) L'effet du lithium est potentialisé par le potassium.
 a) Vrai.
 b) Faux.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 7
Cardiologie

Hypertension artérielle

Définition et signes cliniques

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque cardio-vasculaire. Elle est définie par une augmentation constante de la pression artérielle.

Les valeurs normales sont : PAS < 140 mmHg et PAD < 90 mmHg. La pression artérielle dépend du débit cardiaque et des résistances vasculaires périphériques.

L'OMS classe l'hypertension artérielle selon trois grades :
- HTA *légère* : PAS 140-159 ou PAD 90-99 ;
- HTA *modérée* : PAS 160-179 ou PAD 100-109 ;
- HTA *sévère* : PAS > 180 ou PAD > 110.

(PAS : pression artérielle systolique, PAD : pression artérielle diastolique. PAS et PAD sont exprimées en mmHg.)

Dans 95 % des cas, l'hypertension artérielle est essentielle sans cause précise dont le diagnostic est le plus souvent réalisé par hasard. Parfois, le patient se plaint de céphalées, de bourdonnements d'oreilles ou de mouches volantes, de vertiges et d'épistaxis.

Complications

Les complications de l'hypertension artérielles sont :
- cardiaques : risque d'insuffisance cardiaque gauche ;
- rénales : risque d'insuffisance rénale chronique ;
- neurologiques : risque d'accident vasculaire cérébral ;
- rétiniennes : risque de scotomes, flou visuel et cécité.

Traitement

Le traitement médicamenteux comporte sept classes d'antihypertenseurs (*cf.* Tableau 27.).

Classe	Mécanisme d'action	Effets secondaires	Contre-indications	Remarques
Diurétiques	Déplétion hydrosodée	• Thiazidique Hypokaliémie Hyperuricémie Hyperglycémie • Antialdostérone Hyperkaliémie Antiandrogène	Insuffisance rénale sévère Allaitement Hyperkaliémie Insuffisance rénale sévère Grossesse et allaitement	Chez la personne âgée, attention aux fortes chaleurs, à la fièvre et à la diarrhée qui exposent au risque de déshydratation
Bêtabloquants	Diminution du tonus sympathique et de la sécrétion de rénine	Asthénie Bradycardie Bronchospasme Troubles cutanés Insomnie Baisse de la libido	Bloc auriculo-ventriculaire Insuffisance cardiaque non compensée Asthme Syndrome de Raynaud	Le ralentissement du rythme cardiaque peut être gênant avec un risque de malaise
Inhibiteurs calciques	Diminution du tonus vasoconstricteur	Céphalées œdèmes des membres inférieurs Bouffées de chaleur	Insuffisance cardiaque décompensée Bloc de conduction Grossesse et allaitement	Effets secondaires parfois gênants
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)	Diminution des concentrations plasmatiques d'angiotensine II et d'aldostérone et augmentation des concentrations de bradykinine	Hypotension orthostatique Hyperkaliémie Toux sèche	Grossesse et allaitement Hyperkaliémie	Toux allergique gênante
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II ou sartans)	Blocage des effets presseurs de l'angiotensine II	Identique à ceux des IEC à l'exception de la toux sèche	Grossesse et allaitement Hyperkaliémie	Bien toléré
Alphabloquants (α 1)	Diminution des résistances périphériques	Hypotension orthostatique Céphalées, œdèmes des membres inférieurs, congestion nasale et oculaire	Hypersensibilité	Sensation de nez bouché
Antihypertenseurs centraux (adrénolytique)	Diminution du tonus sympathique vasoconstricteur	Somnolence Sécheresse buccale Hypotension orthostatique Fatigue, tendance dépressive	Insuffisance rénale sévère État dépressif	À prendre le soir

Tab. 27. **Hypertenseurs entrants dans le traitement de l'hypertension artérielle.**

Insuffisance cardiaque

Définition

Il s'agit d'une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins métaboliques et au fonctionnement des organes.

Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance ventriculaire gauche dont la complication est l'œdème aigu du poumon (dû à la stase sanguine au niveau des capillaires pulmonaires). L'insuffisance ventriculaire droite provoque des œdèmes des membres inférieurs.

Les causes les plus fréquentes de l'insuffisance cardiaque sont l'hypertension artérielle et l'athérosclérose coronarienne.

Signes cliniques

- Dyspnée.
- Asthénie.
- Œdèmes périphériques.

Traitements

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- Diurétiques de l'anse : furosémide.
- Antialdostérones : spironolactone.
- Bêtabloquants : prescription réservée aux spécialistes en cardiologie.
- Digitaliques : la digoxine n'est plus prescrite en première intention, c'est un glucoside cardiotonique.

D'autres traitements peuvent être prescrits :

- Vasodilatateurs : dérivés nitrés et inhibiteurs calciques ;
- Anticoagulants oraux : antivitamine K (AVK) ;
- Antiagrégants plaquettaires.

Surveillance de la kaliémie

Il est nécessaire de surveiller la kaliémie sous traitement digitalique car l'hypokaliémie aggrave la toxicité des digitaliques (tachycardie et déséquilibre auriculo-ventriculaire), ce qui entraîne un risque de bloc auriculo-ventriculaire.
Le surdosage en digitalique entraîne des symptômes digestifs (nausées, vomissements) et des symptômes neurosensoriels (asthénie, céphalées, troubles de la vision). Le dosage plasmatique de la digoxine doit être pratiqué.

Troubles du rythme cardiaque

Définition

Les troubles du rythme cardiaque sont dus à des anomalies de la génération ou de la conduction de l'activité électrique dans le myocarde.

Types de troubles

▸ Troubles supraventriculaires

- *Tachycardie sinusale* : accélération du rythme cardiaque, supérieur à 100 battements/minute, provoque des palpitations bien tolérées en général.
- *Extrasystole auriculaire* : contraction supplémentaire des oreillettes indépendante du rythme normal ; donne l'impression d'un cœur qui « saute ».
- *Fibrillation auriculaire* : contractions désordonnées et désynchronisées des oreillettes entraînant un rythme rapide et irrégulier. Elle peut provoquer une insuffisance cardiaque et des accidents thromboemboliques liés à la stase veineuse dans les oreillettes.

▸ Troubles ventriculaires

Ils sont graves et potentiellement mortels.

- *Tachycardie ventriculaire* : les contractions ventriculaires sont asynchrones. Elles peuvent entraîner une fibrillation ventriculaire mortelle.
- *Extrasystole ventriculaire* : contractions anormales du ventricule. Ce trouble est bénin sur un cœur sain.
- *Fibrillation ventriculaire* : perte de toute activité électrique organisée au niveau ventriculaire. Il y a un arrêt circulatoire car les ventricules ne parviennent plus à chasser le sang dans le réseau artériel. Elle est responsable de la mort subite.
- *Torsades de pointe* : tachycardie ventriculaire, de survenue rapide, brève, et de résolution spontanée. Les torsades de pointe peuvent conduire à une fibrillation ventriculaire. Elles sont souvent d'origine iatrogène.

Traitement

Le traitement idéal n'existe pas, tous les antiarythmiques possèdent des effets secondaires cardiaques ou extracardiaques potentiellement graves.

Selon la classification de Vaughan-Williams, les antiarythmiques sont divisés en quatre classes (*cf.* Tableau 28. ci-après).

Classe I Stabilisant de membrane		
Classe Ia	**Classe Ib**	**Classe Ic**
Quinidique Effets secondaires (ES) : risque de torsades de pointe, diarrhées, nausées, vertiges	Lidocaïne par voie IV ES : arythmie ventriculaire	Flécaïnide ES : inotrope négatif, vertiges, tremblements, troubles digestifs
Classe II Bêtabloquants		
Classe III		
Amiodarone : agit sur les flux transmembranaires du potassium et permet de réduire tous les troubles du rythme cardiaque ES : bradycardie, troubles thyroïdiens, pulmonaires, oculaires (dépôts cornéens), cutanés (photosensibilisation, pigmentation bleue ardoise), neurologique (névrite), hépatiques		
Classe IV Inhibiteurs calciques		

Tab. 28. **Antiarythmiques selon la classification de Vaughan-Williams.**

Artériosclérose et athérosclérose

Différences

Toutes les deux touchent les artères.

- L'*artériosclérose* est une sclérose artérielle de la tunique moyenne des artères. C'est un processus normal du vieillissement des vaisseaux, aboutissant à un durcissement des artères.
- L'*athérosclérose* est une atteinte dégénérative de la paroi des grosses et moyennes artères. La lésion initiale est une plaque d'athérome dans l'intima qui augmente de volume et fait saillie dans la lumière artérielle avec un risque de formation d'un caillot (thrombose) qui peut se détacher et s'arrêter dans un vaisseau éloigné (embolie). La prévention est fondée sur des mesures hygiéno-diététiques. La prescription d'un hypolipémiant est souvent nécessaire.

Conséquences de l'athérosclérose

Selon les artères touchées :

- *artérite des membres inférieurs* : obstruction progressive d'une ou plusieurs artères des membres inférieurs. Elle évolue par stades progressifs dont le dernier peut entraîner l'amputation. Le traitement est la prescription de vasodilatateurs périphériques et d'antiagrégants plaquettaires ;
- *accidents vasculaires cérébraux (AVC)* : obstruction des artères cérébrales qui provoque une ischémie cérébrale. Cette ischémie peut être transitoire, conduisant à un accident neurologique transitoire réversible, ou permanent, conduisant au décès du patient ou à des séquelles graves (paralysie, troubles de la parole, amnésie). Le traitement comporte des vasodilatateurs, des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants ;
- *angor et infarctus du myocarde* : obstruction des artères coronaires qui provoque une ischémie myocardique.

Différences entre angor et infarctus du myocarde

▸ Angor : définition et généralités

L'angor ou angine de poitrine est caractérisé par l'apparition de crises douloureuses au niveau de la poitrine (rétrosternale) pouvant irradier vers les épaules, les bras et la mâchoire. Cette douleur est constrictive, angoissante mais de courte durée, cédant au repos ou à l'administration de dérivés nitrés.

Il y a une ischémie du myocarde, donc un déséquilibre entre l'apport en oxygène et les besoins en oxygène du cœur. C'est la première étape de la maladie coronarienne qui expose au risque d'infarctus du myocarde.

On distingue :

- l'*angor d'effort* : symptômes se manifestent au cours d'un effort (marche, montée d'escaliers) ;
- l'*angor de repos* : en l'absence de tout effort.

Le diagnostic est confirmé par l'ECG au repos et le test d'effort complété par la coronarographie.

▸ Traitements de l'angor

Le traitement de la crise est l'administration de trinitrine par voie sublinguale.

Le traitement de fond est l'utilisation des antiangineux.

Des antiagrégants plaquettaires seront prescrits avec les antiangineux pour la prévention de la thrombose.

Antiangineux		
Classe pharmacologique	**Action sur l'angor**	**Remarques**
Bêtabloquants	Réduisent la consommation en O_2 du myocarde en diminuant la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la contractilité myocardique	Se différencient par la cardiosélectivité et l'activité sympathomimétique intrinsèque qui limite les effets secondaires
Dérivés nitrés	Réduisent la consommation en O_2 du myocarde par diminution du retour veineux grâce à la vasodilatation périphérique (veines) et augmentent l'apport en O_2 du myocarde par dilatation des artères coronaires	Utilisation des formes orales à libération prolongée et de dispositifs transdermiques qui sont à administrer de façon discontinue en aménageant un intervalle libre quotidien d'au moins huit heures Peuvent provoquer des céphalées et une hypotension orthostatiques
Inhibiteurs calciques	Augmentent les apports en O_2 du myocarde par dilatation des coronaires et diminuent les besoins en O_2 du myocarde en diminuant la contractilité	Risque de céphalées, d'œdèmes des membres inférieurs, d'hypotension orthostatique

Tab. 29. **Différents antiangineux entrant dans le traitement de fond de l'angor.**

▸ Infarctus du myocarde : définition et généralités

L'infarctus du myocarde est une nécrose ischémique du muscle cardiaque consécutive à l'obstruction brutale d'une artère coronaire.

L'ischémie est due à une thrombose (formation d'un caillot) sur une plaque d'athérome au niveau d'une artère coronaire.

Les signes cliniques sont des douleurs intenses rétrosternales irradiant vers les bras et la mâchoire qui sont persistantes et ne sont pas calmées par le repos ou la prise de dérivés nitrés. Ces douleurs peuvent être associées à des nausées. Le territoire nécrosé constitue un foyer électriquement instable, ce qui engendre des troubles du rythme cardiaque avec un risque de mort subite.

D'autres complications peuvent survenir dans les jours ou les semaines qui suivent l'infarctus (insuffisance cardiaque, péricardite). Dans la moitié des cas, l'infarctus survient chez des sujets atteints d'angor.

Le diagnostic est confirmé par l'ECG et le dosage de marqueurs sériques libérés par les tissus lésés (troponine, myoglobine, CPK).

▸ Traitements de l'infarctus du myocarde

Le traitement d'urgence en milieu hospitalier consiste à administrer des thrombolytiques.

Le traitement d'entretien consiste à éviter les thromboses (antiagrégants plaquettaires), l'angor (antiangoreux), les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques).

Maladie thromboembolique

Définition

Elle est due à la formation d'un caillot sanguin ou thrombose dans les vaisseaux (artères ou veines) ou dans une cavité cardiaque.

Elle est à l'origine de l'infarctus et de l'ischémie cérébrale.

Une partie de ce caillot peut migrer dans le courant circulatoire provoquant une embolie (pulmonaire, cérébrale ou des membres inférieurs). L'embolie peut être responsable d'un arrêt circulatoire.

Phlébite

La phlébite est une maladie thromboembolytique. Le terme *phlébite* désigne un processus inflammatoire appelé « thrombose veineuse profonde ».

La thrombose veineuse profonde correspond à un caillot sanguin dans une veine collectrice profonde d'un membre, pouvant migrer au niveau de l'artère pulmonaire et provoquer une embolie. Elle est favorisée par des anomalies de l'hémostase, stase veineuse (alitement, voyage assis en avion), la chirurgie orthopédique, l'insuffisance cardiaque, l'obésité et l'âge.

Lorsque la thrombose se situe au niveau du mollet, les signes cliniques sont : douleurs à la palpation, œdème local, chaleur cutanée du mollet. Ce diagnostic est confirmé par écho-Doppler.

La postphlébite est à l'origine de signes fonctionnels de la stase veineuse (jambes lourdes) et d'ulcères variqueux.

Traitements préventifs et curatifs d'une thrombose

▸ Prophylaxie

Elle utilise :

▹ *Des antiagrégants plaquettaires*

Ils agissent sur l'hémostase primaire en empêchant la formation du clou plaquettaire.

- Aspirine faible dose (< 325 mg) : effets secondaires des AINS.
- Clopidrogel : risque de troubles hémorragiques.
- Ticlopidine : risque de troubles hémorragiques.
- Dipyridamole : peut provoquer des bouffées de chaleur, des céphalées.

▹ *Des anticoagulants*

Ils diminuent la coagulation.

- Héparines : elles inactivent les facteurs de la coagulation (Xa, Ila, IX, XI, XII), sont détruites par les enzymes digestives, leur administration se fait par voie parentérale (SC ou IV) :
  - héparines standards : non fractionnées, peu utilisées, demi-vie courte ;
  - héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ou fractionnées : surtout une activité anti-xa, une demi-vie plus longue, ce qui limite le nombre d'injections.

  Les effets secondaires sont :
  - manifestations hémorragiques ;
  - thrombopénie ;
  - hématomes au point d'injection (ne pas pratiquer d'IM) ;
  - hyperkaliémie.

  L'utilisation conjointe de médicaments agissant sur l'hémostase majore le risque de saignements.

- Antivitamines K : ils s'opposent au niveau du foie à l'action de la vitamine K qui permet la synthèse de certains facteurs de la coagulation (II, VII, IX, X). L'administration se fait par voie orale. Ils présentent un certain délai d'action :
  - dérivés coumariniques ;
  - dérivés de l'indanedione.

  Les effets secondaires sont :
  - manifestations hémorragiques ;
  - risque d'accidents thromboemboliques si arrêt brutal ;
  - troubles digestifs.

  Les interactions médicamenteuses sont nombreuses.
  L'équilibre thérapeutique est souvent difficile à obtenir et nécessite des précautions d'emploi.

Surveillances biologiques des anticoagulants
• Traitement HBPM :
– numération plaquettaire régulière – taux de prothrombine et temps céphaline activée (TCA) chez les patients à haut risque hémorragique
• Traitement AVK :
– INR (*international normalized ratio*) : mode d'expression du temps de Quick ou temps de coagulation – la valeur de l'INR est entre 2 et 3, le contrôle doit être effectué au moins tous les mois

▸ Traitement curatif

Le traitement curatif des thromboses utilise :

- de l'HBPM : à dose supérieure à celle qui est employée pour la prophylaxie ;
- de l'antivitamine K : en relais des HBPM ;
- des thrombolytiques ou fibrinolytiques qui sont capables de dissoudre le caillot. Ils exposent à un risque hémorragique.

Insuffisance veineuse

Manifestations cliniques

Ce sont les varices, surtout des membres inférieurs, et les hémorroïdes.

L'insuffisance veineuse est définie par une anomalie du retour veineux provoquant une dilatation permanente des veines.

Les varices des membres inférieurs sont dues à un dysfonctionnement du retour veineux superficiel et/ou profond avec une insuffisance valvulaire entraînant une stase veineuse qui dilate les veines. Les signes cliniques sont : sensation de jambes lourdes, sensation de gonflement, des crampes nocturnes et un aspect inesthétique.

Les hémorroïdes proviennent d'une dilatation des veines hémorroïdaires. Elles peuvent être externes ou internes. Elles peuvent s'enflammer, se rompre et conduire à des rectorragies. Les signes cliniques sont : douleurs anales, prurit, saignement anal.

Traitements

- La sclérothérapie : injection de produits sclérosants qui transforment la veine variqueuse en cordon fibreux qui se rétracte puis se résorbe progressivement.

- Les veinotoniques forme orale : ils agissent en augmentant la résistance des capillaires et en diminuant leur perméabilité. Ils favorisent le retour veineux en réduisant la stase veineuse et l'œdème. Il existe deux groupes de veinotoniques :
  - les flavonoïdes (vitamine P) issus de plantes ou semi-synthétiques : diosmine, troxérutine, acide flavodique, rutosides ;
  - les molécules de synthèse : naflaxone, heptaminol.

  Ils sont bien tolérés.
- Les veinotoniques externes : à base d'extraits végétaux, ils procurent un soulagement immédiat.
- La contention élastique.
- Les règles hygiéno-diététiques.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Qui suis-je ?
   a) Je suis un ralentissement de la fréquence cardiaque (inférieure à 60 battements/minute).
   b) Je suis une accélération de la fréquence cardiaque (supérieure à 100 battements/minute).
   c) Je suis une masse de sang coagulé dans un vaisseau sanguin.
   d) Je suis un écoulement de sang à l'extérieur des vaisseaux.
   e) Je suis une nécrose du tissu myocardique.
   f) Je suis une incapacité à assurer le fonctionnement cardiaque.
   g) Je suis un dépôt lipidique au niveau d'une artère.
   h) Je suis le vieillissement de l'artère.

2. Cochez ci-dessous **la bonne réponse DCI-classe d'antihypertenseur.**

Classe / DCI	Diurétiques	Antagoniste de l'angiotensine II	bêta-bloquant	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Inhibiteur calcique	Vasodilatateur périphérique	Antihypertenseur d'action centrale
Acébutolol							
Urapidil							
Vérapramil							
Furosémide							
Candésartan							
Spironolactone							
Rilménidine							
Cilazapril							
Diltiazem							

3. **Classez ci-dessous les DCI-indications thérapeutiques.**

DCI	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Trouble du rythme	Angor
Aténolol				
Digoxine				
Candésartan				
Amiodarone				
Vérapramil				
Carvédilol				
Isosorbide dinitrate				
Prazosine				
Hydrochlorothiazide				
Trinitrine				
Flécaïnide				
Ramipril				
Acébutolol				

4. **Cochez ci-dessous la ou les bonnes réponses effets secondaires – classe pharmacologique.**

Effets secondaires	Bêtabloquant	IEC	Inhibiteur calcique	Vasodilatateur périphérique
Bradycardie				
Toux sèche				
Œdème				
Céphalées				
Essoufflement				
Congestion nasale				
Bouffées de chaleur				

5. **L'héparine est-elle administrable *per os* ?**

6. **Quel est le risque lorsque l'INR est de 5 ?**

7. **Quels sont les signes cliniques d'un surdosage en antivitamine K ?**

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 8

Troubles sanguins

Anémies

Une anémie est définie par la diminution des taux d'hémoglobine dans le sang ou du nombre de globules rouges.

Définition et unités		Homme	Femme
Hématies	En millions/mm^3	4,2-5,7	4-5,3
Hémoglobine	En g/dL	13-18	12-16
Hématocrite	Pourcentage du volume globulaire par rapport au volume sanguin	40-52	37-46
VGM	Volume globulaire moyen d'une hématie (μ^3)	80-85	80-85
TCMH	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine d'une hématie (picogramme)	28-32	28-32
CCMH	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (g/dL)	30-34	30-34
Réticulocytes	Nombre d'hématies jeunes circulant dans le sang depuis moins de 24 heures	0,5-1,5 %	0,5-1,5 %

Tab. 30. **Numération érythrocytaire**

Classification

Anémies microcytaires (VGM < 80 μ3)	Anémies normo-ou macrocytaire régénérative (macro : VGM > 100 μ3)	Anémies normo- ou macrocytaire arégénérative
• Anémies ferriprives (malabsorption digestive, alimentation, pertes de sang) • Anémies inflammatoires	• Anémies aiguës hémorragiques • Anémies hémolytiques (paludisme, drépanocytose)	• Anémies par carence en folates et/ou en vitamine B12 (anémie de Biermer) • Anomalies de fonctionnement de la moelle osseuse (processus malin)
Régénérative : augmentation des réticulocytes Arégénérative : taux de réticulocytes diminué		

Tab. 31. **Les différentes anémies.**

Symptômes

Les signes communs sont :

- asthénie, faiblesse, fatigue exagérée ;
- tachycardie, palpitations, dyspnée d'effort ;
- pâleur cutanéo-muqueuse, céphalée, vertiges.

L'anémie par carence en fer se manifeste parfois par une fragilité des phanères.

Traitements

Ils dépendent de l'étiologie.

- Le fer et les sels ferreux : le fer est apporté par l'alimentation, il est indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et de l'érythropoïèse.
  L'administration se fait à jeun. L'adjonction de vitamine C favorise l'absorption intestinale.
  La coloration brune des selles témoigne d'une bonne observance du traitement.
  Il peut provoquer des nausées et une constipation.
- Les folates : ils sont essentiels à l'érythropoïèse :
  - soit sous forme d'acide folique dans les carences d'apport, au cours de grossesses à risque, en cas d'éthylisme ;
  - soit sous forme de folinate de calcium dans les anémies iatrogènes (méthotrexate, phénytoïne, etc.).
- La vitamine B12 par voie parentérale : elle provoque une douleur au point d'injection, une coloration brun rouge des urines et un risque d'acné.
  L'adjonction de fer est nécessaire au début du traitement.

Hémophilie

L'hémophilie est une affection hémorragique héréditaire de transmission récessive liée au sexe. Le gène anormal est porté par le chromosome X. Elle atteint les hommes et est transmise par les femmes.

Le gène responsable entraîne l'absence ou la diminution d'un facteur de la coagulation.

On distingue principalement :
- l'*hémophilie A* (85 % des cas) : déficit en facteur VIII ;
- l'*hémophilie B* : déficit en facteur IX.

Symptômes

Ils se caractérisent par des hémorragies récidivantes et spontanées qui peuvent être internes ou externes.
- Hémorragies internes : au niveau articulaire, musculaire, méningées, etc.
- Hémorragies externes : cutanées, épistaxis, digestives, dentaires et hématurie.

Traitement

Il est essentiellement transfusionnel en apportant le facteur manquant.

Le diagnostic anténatal est possible.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **L'érythropoïétine est synthétisée par :**
   a) le foie ;
   b) le rein ;
   c) la surrénale.
2. **L'érythropoïétine permet :**
   a) la régénération des hématies ;
   b) la synthèse de l'hémoglobine ;
   c) la destruction des hématies.
3. **L'insuffisance rénale entraîne une diminution de synthèse de l'érythropoïétine.**
   a) Vrai.
   b) Faux.
4. **L'EPO est un produit dopant.**
   a) Vrai.
   b) Faux.
5. **L'EPO entraîne :**
   a) une augmentation de l'hématocrite ;
   b) une diminution de l'hématocrite.
6. **L'hémoglobine sanguine est plus élevée chez la femme que chez l'homme.**
   a) Vrai.
   b) Faux.
7. **La carence martiale est responsable :**
   a) d'une anémie macrocytaire ;
   b) d'une anémie inflammatoire ;
   c) d'une anémie ferriprive.

8. **L'anémie ferriprive est :**
   a) une anémie microcytaire ;
   b) une anémie normocytaire ;
   c) une anémie macrocytaire.

9. **La carence en fer peut être provoquée par :**
   a) les phytates ;
   b) le thé ;
   c) le café ;
   d) l'alcool.

10. **Le fer est indispensable à :**
   a) la synthèse de l'hémoglobine ;
   b) la régénération des hématies.

11. **Une anémie régénérative peut être provoquée par :**
   a) le paludisme ;
   b) une carence en acide folique ;
   c) une hémorragie interne.

12. **Une anémie hémolytique provoque :**
   a) un ictère ;
   b) des urines foncées ;
   c) une splénomégalie.

13. **L'anémie de Biermer est due à :**
   a) une carence en vitamine B6 ;
   b) une carence en vitamine B9 ;
   c) une carence en vitamine B12.

14. **Les signes cliniques généraux des anémies sont :**
   a) une asthénie ;
   b) une dyspnée d'effort ;
   c) une pâleur cutanéo-muqueuse ;
   d) une bradycardie.

15. **La vitamine C améliore l'absorption intestinale du fer.**
   a) Vrai.
   b) Faux.

16. **Le Tardyferon® provoque :**
   a) des nausées ;
   b) des diarrhées ;
   c) une constipation ;
   d) une coloration noire des selles.

17. **L'hémophilie est :**
   a) une maladie auto-immune ;
   b) une affection héréditaire à transmission récessive liée au sexe ;
   c) une affection héréditaire à transmission dominante liée au sexe.

18. **L'hémophilie A est due à :**
   a) un déficit en facteur II ;
   b) un déficit en facteur VIII ;
   c) un déficit en facteur X.

19. Quels sont les caractères du syndrome hémorragique de l'hémophilie spontanée :

a) présence d'hématomes ;
b) présence d'ecchymoses ;
c) présence d'hémarthrose ;
d) présence de gingivorragies.

20. Le diagnostic anténatal de l'hémophilie est possible.

a) Vrai.
b) Faux.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 9

Troubles respiratoires

Asthme

Définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes. Le phénomène inflammatoire est généré par plusieurs facteurs : allergies, tabac, infections virales ou bactériennes.

La maladie est provoquée par :

- une inflammation bronchique ;
- une hyperréactivité bronchique responsable d'une obstruction bronchique ;
- un bronchospasme.

Ces trois phénomènes diminuent le diamètre des bronches, ce qui entraîne des difficultés respiratoires.

Signes cliniques

L'asthme est une maladie bronchique chronique qui présente des crises plus ou moins aiguës dites « crises d'asthme ». La crise, de survenue souvent nocturne, présente :

- une dyspnée sifflante expiratoire ;
- des accès de toux.

Elle peut être déclenchée par l'effort, l'exposition à des allergènes, des rhinites.

Les crises se succèdent avec des rémissions. Elles peuvent aboutir à état de mal asthmatique.

On distingue quatre stades de l'asthme (*cf.* Tableau 32.).

Stades de l'asthme	Description
Asthme intermittent	• Moins d'une crise par semaine, asymptomatique entre les crises • DEP > 80 %, variabilité < 20 %
Asthme léger	• Plus d'une crise par semaine, asymptomatique entre les crises • DEP > 80 %, variabilité 20 à 30 %

Stades de l'asthme	Description
Asthme modéré	• Plus d'une crise nocturne par semaine • DEP entre 60 et 80 %, variabilité > 30 %
Asthme sévère	• Crises quotidiennes • DEP < 60 %, variabilité > 30 %
Débit expiratoire de pointe (DEP) • Il permet de mesurer le souffle après une inspiration forcée • Il permet d'évaluer l'existence d'une obstruction bronchique par comparaison aux valeurs théoriques • Il permet d'apprécier l'efficacité des traitements médicamenteux Il ne peut remplacer la spirométrie qui permet de mesurer le volume expiratoire maximal en une seconde et la capacité vitale qui est indispensable au diagnostic initial	

Tab. 32. **Description des quatre stades de l'asthme.**

Facteurs favorisant l'asthme

- Facteurs allergiques : pneumoallergènes, allergènes alimentaires.
- Atteinte des voies aériennes supérieures : rhinosinusites.
- Reflux gastro-œsophagien.
- Pollution atmosphérique.
- Tabagisme passif ou actif.
- Médicaments : Aspirine® et AINS, bêtabloquants.

Traitement de l'asthme

Le traitement de fond repose sur l'utilisation d'anti-inflammatoires.

Le traitement de crise repose sur l'utilisation de bronchodilatateurs d'action rapide.

La voie d'administration est surtout la voie inhalée.

Le traitement est efficace s'il y a éviction des facteurs déclenchants.

Traitement de la crise d'asthme	
Bêta-2 mimétiques d'action rapide : salbutamol, terbutaline	Bronchodilatateurs spécifiques des récepteurs bêta-2 Effets secondaires cardiaques : tachycardie et palpitations
Anticholinergiques : ipratropium, oxitropium	Bronchodilatateurs de rapidité d'action inférieure aux bêta-2 mais de durée d'action supérieure Effets secondaires : toux, irritation pharyngée, sécheresse buccale

Traitement de fond de l'asthme	
Les corticoïdes inhalés : béclométasone, budésonide Activité anti-inflammatoire	La voie inhalée limite l'absorption, donc les effets secondaires systémiques Effets secondaires oropharyngés : candidoses buccales, raucité de la voix. Ils sont limités par l'utilisation de chambre d'inhalation et le rinçage de la bouche après utilisation
Cromones : Activité anti-inflammatoire	Surtout dans l'asthme allergique de l'enfant Ils ne présentent pas d'effets secondaires, mais sont moins efficaces que les corticoïdes
Antileucotriènes : montélukast Activité anti-inflammatoire	Effets secondaires : céphalées et syndrome grippal
Antihistaminique H1 : kétotifène	Uniquement dans l'asthme allergique
Bêta–2 mimétiques de longue durée d'action inhalés : salmétérol, formotérol Bronchodilatateur	En complément de la corticothérapie Prévention des crises nocturnes
Bronchodilatateurs *per os*	
Théophylline Bronchodilatateur	Faible marge thérapeutique Effets secondaires : cardiaques (tachycardie), neurologiques (excitabilité) et digestifs (nausées)
Bêta–2 stimulants : terbutaline, bambutérol Bronchodilatateur	Uniquement utilisés si échec de la voie inhalée Effets secondaires : céphalées, tremblements, crampes musculaires, nervosité et anxiété

Tab. 33. **Médicaments entrant dans le traitement de fond et de la crise d'asthme.**

Une désensibilisation peut être entreprise. Elle est efficace chez les patients ayant une sensibilisation unique. La durée d'une désensibilisation est au minimum de trois ans.

Toux

La toux est un signe clinique qui accompagne de nombreuses pathologies.

Définition

La toux est un acte réflexe qui permet l'expulsion de l'air, des sécrétions ou des corps étrangers encombrant l'arbre respiratoire.

La toux peut être chronique dans des pathologies graves (cancer bronchique, tuberculose, pneumopathie) ou aiguë. Elle peut être :
- provoquée par une mauvaise déglutition ou une émotion ;
- présente dans des affections de l'appareil respiratoire ;
- aggravée par le tabac, la pollution, le changement de température ;
- provoquée par les médicaments (IEC).

La toux se manifeste de manière isolée, permanente ou par crises (quintes de toux). Elle peut être :

- sèche (bronchite, laryngite, trachéite, rhinopharyngite) ;
- grasse, accompagnée de crachats muco-purulents : bronchite bactérienne et chronique ;
- rauque en cas de laryngite ;
- sifflante en cas de bronchite.

Traitement

▸Toux grasse productive

Le traitement est à base d'expectorants et de fluidifiants bronchiques.

- Acétylcystéine, ambroxol : mucolytique.
- Carbocistéine : muco-régulateur.
- Guaïfénésine : fluidifiant qui augmente l'hydratation du mucus.

Leur usage est conditionné par un apport hydrique suffisant et la capacité de pouvoir expectorer les mucosités. Ils ne doivent pas être administrés au coucher.

▸Toux sèche

Les antitussifs diminuent le réflexe de toux.

- Les opiacés : codéine, pholcodine, codéthyline, dextrométhorphane : ils dépriment le centre de la toux. Les effets secondaires sont de type morphinique : constipation, somnolence, nausées, vertiges, risque de bronchospasme, réactions cutanées allergiques (codéine).
  Ils sont contre-indiqués dans les toux productives, asthmatiques.
- Les antihistaminiques H1 : dérivés de la phénothiazine, ils sont anticholinergiques. Les effets secondaires sont nombreux : somnolence, effets atropiniques, hypotension orthostatique, vertiges, réactions allergiques.
  Ils sont contre-indiqués en cas d'adénome prostatique, de risque de glaucome à angle fermé, de toux productive et de toux asthmatique.
- Les non opiacés non anti-H1 :
  - clobutinol : action centrale, ne provoque pas effet dépresseur respiratoire ;
  - pentoxyvérine : action centrale, antispasmodique.

Grippe

Définition

La grippe est une affection virale respiratoire contagieuse. Le virus *Influenza*, appartenant à la famille des Orthomyxoviridae, est l'agent responsable.

Le virus se propage *via* les gouttelettes de salive émises par la toux et l'éternuement. Il pénètre dans les voies respiratoires et se fixe aux cellules ciliées de l'épithélium.

Signes cliniques

Ils apparaissent un à quatre jours après la contamination :

- fièvre élevée durant deux à trois jours ;
- frissons ;
- céphalées ;
- courbatures ;
- conjonctivite, rhinorrhée ;
- toux sèche ;
- asthénie.

Complications

Pour les personnes âgées ou vulnérables (insuffisance cardiaque, respiratoire, asthme, diabète), les complications sont respiratoires (surinfections bactériennes respiratoires) et peuvent entraîner le décès.

Traitements

Le traitement préventif est la vaccination annuelle (vaccin inactivé).

Le traitement curatif repose sur l'association d'antipyrétiques, d'antitussifs, de vitamine C et de repos. Il faut privilégier une hydratation suffisante.

Affections de l'appareil respiratoire

Bronchite

Il s'agit d'une inflammation de l'ensemble ou d'un segment de l'arbre bronchique.

La cause est bactérienne ou virale, provoquant une bronchite aiguë. Elle se caractérise par une toux sèche puis productive accompagnée de fièvre.

La complication est l'insuffisance respiratoire aiguë et, chez le nourrisson, la bronchiolite.

Elle peut devenir chronique, surtout en hiver.

Le traitement est la prise en charge de la toux par des antitussifs, de la fièvre par des antipyrétiques et d'éviter la surinfection par des antibiotiques.

La bronchite chronique est fréquente lors de tabagisme.

Pneumopathies

Les pneumopathies sont des affections des poumons. On distingue :

- les *pneumonies* : inflammation du parenchyme pulmonaire provoquée par un germe ou un virus.
  - Lors d'une infection bactérienne : les signes cliniques sont la fièvre, une toux accompagnée d'expectorations muco-purulentes.
  - Lors d'une atteinte virale : les signes cliniques sont la fièvre, des douleurs musculaires et une toux sèche.

  La complication est la pleurésie et l'insuffisance respiratoire.

  Le traitement prend en charge la toux, la fièvre, l'infection ou le risque de surinfection.
- la *pleurésie* : épanchement liquidien au niveau de la plèvre.
- les *pneumoconioses* : inhalation et fixation dans le parenchyme pulmonaire de particules solides présentes dans l'air. L'asbestose correspond à l'inhalation de fibres d'amiante.

Insuffisance respiratoire

Il y a insuffisance respiratoire lorsqu'il y a une diminution de la pression partielle d'oxygène dans le sang (hypoxémie) avec ou sans excès de gaz carbonique (hypercapnie). Elle entraîne un déficit d'apport d'oxygène aux tissus (hypoxie). Elle s'accompagne d'une dyspnée. Elle met en jeu la vie du patient.

Elle est provoquée soit par une ventilation insuffisante (diminution du volume pulmonaire), soit par une obstruction expiratoire ou inspiratoire.

Le traitement est l'assistance respiratoire lors d'insuffisance aiguë.

Dans l'insuffisance respiratoire chronique, il existe des signes progressifs pouvant entraîner des troubles cardiaques.

Mucoviscidose

Elle touche un nouveau-né sur 4 300.

Définition

Il s'agit d'une maladie fibrokystique du pancréas ou exocrinopathie généralisée qui touche toutes les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse. Elle est aussi appelée « maladie du mucus visqueux » ou « maladie du baiser salé ».

Sa transmission est génétique, autosomique, récessive. Il existe donc des porteurs sains.

L'anomalie est due à une mutation génétique touchant le gène responsable de la production d'une protéine, la *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Cette protéine contrôle la sécrétion des ions chlore par les cellules de l'épithélium de différents organes et la mutation de son gène entraîne un épaississement du mucus qui tapisse les bronches.

Organes touchés

- Les bronches : obstruction qui gêne la respiration.
- Les poumons : infections respiratoires qui détruisent les poumons.
- Les fosses nasales : polypes et inflammation chronique.
- Le foie : obstruction des canaux biliaires qui perturbe la digestion.
- Les intestins : obstruction de l'intestin par un bouchon muqueux.
- Le pancréas : obstruction des canaux pancréatiques empêchant le passage des enzymes pancréatiques.
- Les glandes sudoripares : excès de sel dans la sueur.

Pronostic

Il est étroitement lié à l'atteinte respiratoire.

L'évolution dépend des surinfections bronchiques.

L'espérance de vie est de quarante ans.

Traitement

Le traitement comprend des antibiotiques, des vitamines, des corticoïdes, des bronchodilatateurs, des enzymes pancréatiques. Le dorsane alpha est spécifique de la mucoviscidose.

CAS DE COMPTOIR

■ *Questions*

Mme O., cliente fidèle de la pharmacie, se présente aujourd'hui avec l'ordonnance suivante :

Docteur J. Polir
Généraliste
2, place du Temple
39337 Tombouctou
39 3 9999999 8

le 20 mai 2008

Mme C. O.
48 ans, 1,55 m, 68 kg

Singulair 10 mg : 1 comprimé par jour pendant 3 mois
Serevent Diskus : 1 inhalation 2 fois par jour pendant 3 mois
Flixotide Diskus 500 mg/dose : 1 inhalation 2 fois par jour pendant 3 mois
Tavanic : 1 comprimé par jour pendant 10 jours
Un débitmètre de pointe Pikolys®

Polir

1) De quelle pathologie souffre Mme O. ?

2) Quels sont les principaux mécanismes pathologiques de cette pathologie ?

3) Pour chaque spécialité, indiquez la classe thérapeutique et la DCI.

Spécialité	DCI	Classe pharmacothérapeutique
Singulair®		
Serevent® Diskus		
Flixotide Diskus®		
Tavanic®		

4) Quel est l'intérêt de flixotidine ?

5) Pourquoi des bêtabloquants sont-ils contre-indiqués dans cette pathologie, même sous forme de collyre ?

6) Pourquoi administrer ces produits par voie pulmonaire ?

7) Quel est l'intérêt de la forme Diskus aérosol-doseur ?

8) Quel est l'effet secondaire du Flixotide® Diskus ? Quel conseil peut-on donner à Mme O. pour diminuer ce risque ?

9) Qu'est-ce qu'un débitmètre de pointe ?

10) Choisir la séquence logique des opérations lors de l'utilisation d'un débitmètre de pointe :
   1. Recommencer trois fois à quelques instants d'intervalle.
   2. Souffler d'un coup sec.
   3. Inspirer à fond.

4. Mettre dans la bouche l'appareil.
5. Se tenir debout.
6. Mettre le curseur au bas de l'échelle graduée.
7. Noter la valeur la plus élevée sur le carnet de surveillance journalière.
8. Prendre l'appareil horizontalement.

A.	1	2	3	4	5	6	7	8
B.	6	5	8	2	1	3	4	7
C.	6	5	8	3	2	4	7	1
D.	6	5	8	3	4	2	7	1
E.	6	5	8	3	4	2	1	7

11) Quels sont les autres conseils à donner lors de l'utilisation d'un débitmètre de pointe (DEP) ?

12) Le Tavanic® est prescrit à Mme O. dans le cadre d'une sinusite aiguë. Pour quelle raison le médecin a-t-il prescrit cette spécialité ?

13) Elle vous demande en automédication du Padéryl® pour sa toux sèche. Acceptez-vous de lui délivrer ? Justifiez votre réponse.

14) Pouvez-vous lui conseiller le sirop Toplexil® ?

15) Citez deux conseils à lui donner en délivrant le Toplexil®.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 10

Troubles digestifs

L'appareil digestif comprend la bouche, l'œsophage, l'estomac, les intestins et les glandes annexes des glandes salivaires : le foie et le pancréas. Il assure la digestion, ensemble de phénomènes mécaniques et chimiques qui permettent la transformation des aliments en nutriments assimilables. De nombreuses pathologies (inflammatoires, infectieuses, dégénératives, tumorales) peuvent atteindre les différentes parties de cet appareil ou les glandes annexes et entraîner une mauvaise digestion responsable d'une altération de l'état général.

Le manque d'équilibre alimentaire est en grande partie responsable de ces pathologies digestives.

Reflux gastro-œsophagien

Définition

Il s'agit d'une remontée du contenu acide de l'estomac vers l'œsophage provoqué par un dysfonctionnement du cardia (sphincter gastro-œsophagien) qui ne se ferme plus totalement.

La présence d'une hernie hiatale (remontée d'une partie de l'estomac à travers le cardia) favorise le reflux gastro-œsophagien. C'est une pathologie fréquente chez le nourrisson (immaturité du cardia) et chez les personnes âgées (usure du cardia).

Signes cliniques

- Symptômes typiques :
  - pyrosis : douleur de type brûlure postprandiale déclenchée et calmée par le mouvement qui dure quelques minutes au niveau de l'œsophage (épigastrique) ;
  - éructation : remontée d'air ;
  - remontées acides : elles sont à l'origine d'une toux généralement nocturne.
- Symptômes atypiques :
  - hoquet ;
  - nausées ;
  - gêne pharyngée, laryngites, sinusites ;
  - asthme ;
  - douleurs thoraciques.

Complications

Elles sont rares, le plus souvent ce sont des œsophagites pouvant s'accompagner d'hémorragie digestive (risque d'anémie). La plus grave est l'endobradyœsophagie (lésion métaplasique) qui nécessite une surveillance.

Les signes d'alerte seront l'amaigrissement, l'altération de l'état général et la dysphagie.

Facteurs déclenchants

- Tabagisme.
- Surpoids et obésité.
- Alcool.
- Café, boissons gazeuses, chocolat, épices.
- Repas riches en graisses ou trop copieux avant le coucher.
- Médicaments : bêtabloquants, anticholinergiques, théophylline.

Diagnostic

- Par l'endoscopie digestive.
- Par la pHmétrie des 24 heures.

Traitement

Le but est de soulager les symptômes. En premier lieu, il faut respecter les règles hygiéno-diététiques et suivre un traitement médicamenteux (*cf.* Tableau 34.).

Classe pharmacothérapeutique	Mode d'action	Effets secondaires (ES), contre-indications (CI), précautions d'emploi (PE)
Prokinétiques Antagoniste des récepteurs périphériques à la dopamine (dompéridone, métoclopramide)	Renforcent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage Augmentent le péristaltisme digestif	• ES : risque de somnolence et de dyskinésies
Topiques gastriques Alginates	Forment un gel visqueux surnageant à la surface du contenu gastrique avec un effet de barrière physique	• ES : risque de constipation • PE : à prendre après le repas et à distance des autres médicaments
Antiacides d'action locale Sels de magnésium ou d'aluminium	Neutralisation locale de l'acidité gastrique par réaction chimique	• ES : risque de constipation avec l'aluminium et de diarrhée avec le magnésium Action brève mais rapide • PE : à prendre à distance des autres médicaments
Anti H2 : ranitidine, famotidine, cimétidine, nizatidine	Antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine inhibant la sécrétion acide gastrique	• ES : peuvent provoquer une bradycardie, des diarrhées, une constipation, des céphalées • CI : la cimétidine est un inhibiteur enzymatique
IPP : inhibiteur de la pompe à protons oméprazole, ésoméprazole, etc.	Inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons (H+/K+ATPase) diminuant la sécrétion acide gastrique	• ES : peuvent provoquer des nausées, des flatulences, des diarrhées, une constipation, des céphalées, des vertiges

Tab. 34. **Traitement médicamenteux du reflux gastro-œsophagien.**

Cas particulier du nourrisson

Chez le nourrisson, la prise en charge associe :

- la position antireflux : décubitus dorsal surélevé qui favorise la vidange gastrique sans perturber le sommeil du nourrisson ;
- des mesures hygiéno-diététiques : diminution du volume des repas par fractionnement et épaississement du biberon ;
- un traitement médicamenteux.

Ces mesures sont poursuivies jusqu'à l'âge de la marche.

Ulcère gastroduodénal

Définition de la maladie ulcéreuse

L'ulcère gastrique ou duodénal est caractérisé par une perte de substance ou nécrose plus ou moins profonde de la muqueuse. La zone nécrosée est entourée d'un bourrelet inflammatoire.

Le milieu acide du liquide gastrique est à l'origine de la douleur et du retard de cicatrisation.

Il est souvent récidivant.

Signes cliniques

- Douleur épigastrique de type crampes ou torsions rythmée par les repas. Elle survient deux à trois heures après les repas, est calmée par la prise d'aliments, peut être préprandiale (faim douloureuse), sans position antalgique.
- Nausées, vomissements, diarrhées.

Complications possibles

- Hémorragie digestive.
- Perforation digestive entraînant une péritonite.
- Sténose ulcéreuse.

Facteurs favorisants

- Tabac.
- Alimentation (épices, café, alcool).
- Prise de médicaments : aspirine, AINS, corticoïdes.
- Stress.
- Facteurs génétiques.
- *Helicobacter pylori* : bacille Gram- vivant dans l'estomac en milieu acide qui s'oppose à la cicatrisation et favorise la récidive de l'ulcère.

Diagnostic

- Par fibroscopie.
- Par dépistage d'*Helicobacter pylori* : test respiratoire à l'urée marquée.

Traitement

L'ulcère gastroduodénal nécessite un traitement médicamenteux associé à des mesures hygiéno-diététiques.

Le traitement médicamenteux vise à diminuer l'acidité du contenu gastrique. Il est associé à un traitement antibiotique qui a pour objectif d'éradiquer *Helicobacter pylori*.

Antisécrétoires gastriques	
1. Antihistaminiques H2	
2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	
3. Prostaglandines : analogue de la PGE1	
Misoprostol	• ES : provoque des diarrhées • CI : chez la femme enceinte (provoque des contractions utérines)
Antiulcéreux topiques	
Sucralfate	Forme un gel qui adhère à la lésion ulcéreuse • PE : à prendre une heure avant le repas • ES : provoque des constipations, un inconfort abdominal et une sécheresse buccale
Antiacides d'action locale	
Traitement d'éradication d'Helicobacter *pylori*	
Inhibiteur de la pompe à protons + antibiotiques : sept jours puis IPP seul trois à cinq semaines • Oméprazole + clarithromycine + amoxicilline (ou métronidazole ou tinidazole) • Lansoprazole + clarithromycine + amoxicilline (ou métronidazole ou tinidazole) • Rabéprazole + clarithromycine + amoxicilline	
Antihistaminiques H2 + antibiotiques : quatorze jours puis anti H2 seul trois cinq semaines • Ranitidine + clarithromycine + amoxicilline	

Tab. 35. **Traitement de l'ulcère gastroduodénal.**

Conseils aux patients

- Arrêter de fumer.
- Bien observer le traitement.
- Attention à l'automédication (ibuprofène).
- Surveiller l'alimentation.
- Éviter le stress.

Nausées et vomissements

Ce sont des symptômes présents dans diverses pathologies.

Définitions

La *nausée* est la sensation du besoin de vomir qui précède le vomissement, elle s'accompagne d'une hypersalivation.

Le *vomissement* est un réflexe déclenché au niveau cérébral (centre du vomissement au niveau du bulbe rachidien) qui peut être provoqué par toute excitation du tractus digestif. C'est le rejet actif par la bouche d'une partie ou de la totalité du contenu de l'estomac.

Les neuromédiateurs impliqués dans le vomissement sont la dopamine, l'histamine et la sérotonine.

Causes des vomissements

- Causes digestives : gastro-entérite virale, pancréatite aiguë.
- Causes neurologiques : méningites, migraines, atteinte de l'oreille interne.
- Causes iatrogènes : dopaminergiques, opiacés, digitaliques et anticancéreux.
- Autres causes : grossesse, anorexie mentale, infarctus du myocarde.

Traitements

- Les antiémétiques luttent contre les vomissements, les antinaupathiques contre les nausées.
- Il faut prévenir la déshydratation et la perte en électrolytes pour éviter les complications.

Classe pharmacologique	Mode d'action	Effets secondaires (ES) et contre-indications (CI)
Antagonistes de la dopamine : métoclopramide, dompéridone, métopimazine	Stimulation de la motricité digestive et accélération de la vidange gastrique	• ES : crampes abdominales, troubles endocriniens (hyperprolactinémie), dyskinésies et somnolences • CI : le métopimazine est anticholinergique responsable d'effets atropiniques et contre-indiqué en cas de glaucome par fermeture d'angle et d'adénome prostatique
Antihistaminiques H1 (nausées et prévention du mal des transports)	Anticholinergique	• ES : effets atropiniques • CI : glaucome par fermeture d'angle et adénome prostatique
Antagonistes des récepteurs à la sérotonine (anti 5-HT_3) Sétrons Vomissements chimio-induits	Bloquent le déclenchement du réflexe de vomissement en agissant sur les récepteurs 5-HT_3 de l'intestin grêle	• ES : céphalées, vertiges, constipation, bouffées de chaleur, hypotension
Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 Vomissements chimio-induits associé aux corticoïdes	Bloque les récepteurs de la substance P	• ES : céphalées, vertiges, constipation, asthénie, anorexie

Tab. 36. **Traitements contre les nausées et les vomissements.**

Constipation

La constipation est un symptôme. Elle est fréquente chez la femme et les personnes âgées.

Définition

C'est une diminution de la fréquence des selles et du poids des selles par 24 heures : moins de trois selles par semaine avec des selles peu volumineuses et dures.

Elle peut être due à un obstacle organique, mais le plus souvent elle est fonctionnelle.

Causes de la constipation fonctionnelle

- Mauvaise hygiène alimentaire (ration faible et pauvre en fibres).
- Mégacôlon.
- Manque d'exercice physique.
- Prise de médicaments : opiacés, anticholinergiques, gel d'aluminium, etc.

Complications

- Colites.
- Risque d'occlusion intestinale.
- Hémorroïdes.

Prise en charge

En premier lieu, la prise en charge passe par des mesures hygiéno-diététiques et une rééducation du réflexe exonérateur. L'utilisation des laxatifs vient en complément sur une courte durée.

Laxatifs : accélération du transit	
Classification	**Remarques**
Laxatifs de lest **Mucilages** Psyllium graines, sterculia, ispaghul, fibres de son	Augmentent le volume du bol fécal en l'hydratant À prendre avec un grand verre d'eau, action lente Provoquent des ballonnements
Laxatifs lubrifiants ou mécaniques Paraffine	Huile minérale non résorbée au niveau intestinal : retarde l'absorption d'eau Action lente Provoquent des suintements anaux huileux et une malabsorption des vitamines liposolubles
Laxatifs osmotiques **Sucres et polyols** Lactulose Lactitol Sorbitol	Sucres non résorbables au niveau intestinal, augmentent la pression osmotique dans l'intestin favorisant la sécrétion d'eau Action lente Provoquent des ballonnements et un météorisme
Polyéthylène glycol Macrogol 4000, Macrogol 3350	
Laxatifs stimulants • **Anthracéniques** Séné, bourdaine, aloès, rhubarbe, cascara • **Bisacodyl**	Augmentent le péristaltisme et les sécrétions intestinales d'eau Irritant pour la muqueuse Action rapide Provoquent des colites, des diarrhées et une dépendance

Laxatifs par voie rectale
Suppositoire ou microlavement Provoquent une évacuation rapide recto-sigmoïde par voie réflexe Pas d'utilisation prolongée car risque de perdre le réflexe exonérateur Irritant pour la muqueuse anale

Tab. 37. **Traitement** contre la constipation.

Maladie des laxatifs

Il s'agit d'un état de dépendance, avec un sevrage difficile, provoqué par l'utilisation prolongée des laxatifs stimulants.

L'utilisation abusive des laxatifs stimulants est à l'origine de perte de potassium avec des risques cardiaques de perte de calcium, risque d'ostéoporose, d'irritation du côlon.

Diarrhée

La diarrhée est un symptôme dont on doit rechercher la cause.

Définition

C'est une évacuation rapide de selles molles ou liquides en quantité accrue par manque de réabsorption d'eau au niveau intestinal.

On distingue :

- les *diarrhées chroniques* : d'installation progressive due à des atteintes du colon ou par malabsorption (pancréatite) ;
- les *diarrhées aiguës* : gastro-entérite, brutale, qui dure deux à trois jours.

Symptômes de la gastro-entérite

La gastro-entérite est une inflammation des muqueuses gastriques et intestinales provoquant une fuite d'eau et d'électrolytes.

Elle se manifeste par l'émission brutale de selles liquides et abondantes accompagnées de spasmes abdominaux, de vomissements et parfois de fièvre.

La plupart des gastro-entérites sont dues à des virus (*Rotavirus*). Les gastro-entérites bactériennes sont dues aux salmonelles, shigelles, *Escherichia coli* (toxi-infections alimentaires).

Complications et signes de gravité

Le principal risque est la déshydratation avec une perte d'électrolytes.

Les signes de gravité sont la présence de sang et de glaires dans les selles, une perte de poids (> 10 %), de la fièvre élevée et persistante.

Traitement

La réhydratation est essentielle. Pour le confort du malade, on associera des anti-diarrhéique, des antispasmodiques, des antiémétiques et des antipyrétiques.

Produits pour réhydratation	
Solutés de réhydratation par voie orale (SRO)	Compensation de la perte en eau et en électrolytes, apport de sucres
Ralentisseurs du transit	
Lopéramide Dérivé de la morphine	Effet constipant des opiacées Provoque des nausées, vomissement, constipation, météorisme Ne pas utiliser chez l'enfant de moins de 2 ans, pendant l'allaitement, dans les rectocolites hémorragiques et dans la diarrhée aux antibiotiques
Antisécrétoire intestinal	
Racécadotril (acétorphan)	Évite les pertes en eau Provoque des somnolences
Adsorbants	
À base d'argile ou de lactoprotéines	Traitement d'appoint Épaississent les selles À prendre à distance des autres médicaments Provoquent une constipation
Antidiarrhéiques d'origine microbienne ou flore bactérienne	
Saccharomyces boulardii *Lactobacillus acidophilus*	Visent à remplacer la flore pathogène invasive Utilisation controversée
Antiseptiques intestinaux	
Nifuroxazide Nifurzide	Substances antibactériennes qui ne franchissent pas la muqueuse intestinale et qui agissent localement Traitement des diarrhées bactériennes Contre-indiqués dans les diarrhées bactériennes invasives
Antibiotiques	
Fluoroquinolone, cotrimoxazole, céphalosporine	Uniquement dans les diarrhées bactériennes invasives glairo-sanglantes

Tab. 38. **Traitement de la diarrhée.**

Conseils aux patients

- Le retour à l'alimentation doit être précoce.
- Privilégier le riz, les carottes, la banane, les bouillons de légumes salés, les viandes grillées, les yaourts.
- Privilégier le thé sucré, les eaux non gazeuses.
- Éviter les fruits, les jus de fruits, les légumes verts, le lait, les glaces, les sodas.
- Respecter des mesures d'hygiène pour éviter la transmission (lavage des mains).

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Complétez le tableau suivant :**

	Ulcère gastroduodénal	Gastrite	Œsophagite liée à un RGO
Type de douleur			
Intensité			
Horaire			
Durée			
Périodicité			
Irradiation			
Aggravation			
Amélioration			

2. **Justifiez l'intérêt d'associer des antibiotiques aux antiulcéreux.**
3. **Chez le sujet âgé, le choix d'un antiémétique se porte plutôt sur la dompéridone que sur le métoclopramide. Pourquoi ?**
4. **Un client se plaint de constipation. La cause est peut-être iatrogène. Citez des médicaments responsables de cet effet.**
5. **Complétez le tableau suivant en utilisant la lettre correspondant à chaque famille.**
   A. Antisécrétoires intestinaux.
   B. Ralentisseurs du transit.
   C. Pansements intestinaux.
   D. Laxatifs osmotiques.
   E. Médicaments prokinétiques.
   F. Laxatifs lubrifiants.
   G. Antiacides.
   H. Absorbants.

Médicaments	Familles pharmacologiques (indiquez la lettre correspondante)
Diarsed®	
Lansoÿl®	
Péridys®	
Charbon®	
Sorbitol®	
Tiorfan®	
Smecta®	
Maalox®	

6. Cochez la ou les bonnes réponses.

1) La dompéridone est prokinétique :
a) antagoniste des récepteurs centraux à la dopamine ;
b) antagoniste des récepteurs périphériques à la dopamine ;
c) antagoniste des récepteurs à la sérotonine.

2) Le Gaviscon® dans le RGO doit être pris :
a) avant le repas ;
b) après le repas ;
c) au milieu du repas.

3) Le Maalox® neutralise l'acidité gastrique. Pris avec l'aspirine :
a) il retarde son absorption ;
b) il accélère son absorption.

4) Le Mopral® a une action comparable au Maalox®.
a) Vrai.
b) Faux.

5) La cimétidine est :
a) un inducteur enzymatique hépatique ;
b) un inhibiteur enzymatique hépatique.

6) Le vomissement est commandé par :
a) la sérotonine ;
b) l'histamine ;
c) la dopamine ;
d) l'acétylcholine.

7) La diarrhée est responsable :
a) d'une fuite d'électrolyte ;
b) d'une hyperglycémie ;
c) d'une déshydratation.

8) Le lopéramide peut être administré dans tous les types de diarrhée.
a) Vrai.
b) Faux.

9) La constipation terminale nécessite plutôt des laxatifs locaux.
a) Vrai.
b) Faux.

10) Il est déconseillé à un patient sous digoxine de prendre :
a) des laxatifs osidiques ;
b) des laxatifs rectaux ;
c) des laxatifs stimulants.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 11
Troubles métaboliques

Les troubles métaboliques sont de plus en plus fréquents à tous les âges de la vie et sont en partie provoqués par des erreurs alimentaires. Il existe :
- les troubles du métabolisme des glucides : les *diabètes* ;
- les troubles du métabolisme des lipides : les *dyslipidémies* ;
- les troubles du métabolisme phosphocalcique : l'*ostéoporose* ;
- les troubles vitaminiques.

Diabète

Définition

Le diabète se définit par :
- une glycémie à jeun > 1,26 g/L (7 mmol/L) ;
- une glycémie postprandiale > 2 g/L (11 mmol/L).

Ces mesures doivent être confirmées à deux reprises.

Valeurs normales de la glycémie à jeun : 0,7-0,9 g/L (3,85-5 mmol/L).

Principaux types de diabète

Les deux principaux types de diabète sont :
- le *diabète de type 1* qui est aussi appelé « insulinodépendant » (DID) ;
- le *diabète de type 2* qui est aussi appelé « non insulinodépendant » (DIND).

▸ Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une destruction auto-immune des cellules insulinosécrétrices, dites « cellules bêta », des îlots de Langerhans du pancréas exocrine. L'hyperglycémie n'apparaît que lorsqu'il reste seulement 10 à 20 % des cellules fonctionnelles. Ce processus évolue sur plusieurs années.

Il existe des facteurs déclenchants sur un terrain génétique.

Les signes cliniques :
- syndrome cardinal diabétique ;
- polyurie : augmentation de la diurèse ;
- polydipsie (soif intense) ;
- hyperphagie ;
- amaigrissement.

La mise en évidence se fait à l'occasion d'un coma acidocétosique.

▸Diabète de type 2

Il se traduit par une hyperglycémie chronique asymptomatique découverte à l'occasion d'examens sanguins de routine.

Il associe différentes anomalies :
- insulinorésistance hépatique ;
- insulinorésistance musculaire ;
- diminution de la sécrétion d'insuline.

Les signes cliniques : ils sont asymptomatiques pendant plusieurs années, parfois signalés par une polyurie et une polydipsie, et sont découverts lors des complications ou d'une glycémie de contrôle.

Les facteurs de risque :
- facteurs génétiques
- facteurs environnementaux : l'âge (au-dessus de 45 ans), l'obésité et le surpoids, le tabagisme, les habitudes alimentaires (surconsommation de sucre et de graisses), la sédentarité.

La surveillance du diabète de type 2 comporte :
- la glycémie ;
- le dosage de l'hémoglobine glyquée ou HbA1c : reflet de la glycémie pendant la durée de vie des globules rouges (120 jours). Il doit être < 6,5 % chez le diabétique équilibré.

Complications

Elles sont dues à l'hyperglycémie pendant plusieurs années.

▸Complications dégénératives

- Macroangiopathie : elle touche les vaisseaux de gros calibre (artères). Associée à d'autres facteurs de risque (tabac, hypertension artérielle [HTA], hyperlipidémie), elle est responsable d'accidents cardio-vasculaires (infarctus, accident vasculaire cérébral [AVC], artériopathie de membres inférieurs).
- Microangiopathie : elle touche les vaisseaux de petit calibre.
- Rétinopathie : atteinte de la rétine pouvant entraîner la cécité.
- Néphropathie : glomérulopathie entraînant une hyperalbuminurie qui évolue vers une insuffisance rénale chronique pouvant aboutir à la dialyse.
- Neuropathie : atteinte des nerfs qui se manifeste par des douleurs nocturnes, des crampes, une perte de sensibilité au niveau des membres inférieurs. Elle se traduit par le mal perforant plantaire (durillon sur les points d'appui du pied) et le pied du diabétique.

▸Complications métaboliques aiguës

- Coma hyperosmolaire.
- Coma acidocétosique.
- Coma hypoglycémique.
- Acidose lactique.

Traitements

Les traitements ont pour but d'éviter les complications (*cf.* tableau 39). Ils doivent être accompagnés d'un régime alimentaire adapté et d'une bonne hygiène de vie.

Classe pharmacologique	Propriétés pharmacologiques	Effets secondaires	Contre-indications
Traitements du diabète de type 1			
Insuline en en sous-cutané Différentes selon leur pharmacocinétique : • ultrarapides • rapides • intermédiaires • lentes • ultralentes	Remplace l'insuline physiologique	Hypoglycémie Hypokaliémie Lipodystrophie au point d'injection	
Traitements du diabète de type 2			
Biguanides	Effets antihyperglycémiants en réduisant la production hépatique du glucose et en augmentant son utilisation périphérique Ne stimulent pas la sécrétion d'insuline	Nausées, vomissements Diarrhées Douleurs abdominales Perte d'appétit	Insuffisance rénale Insuffisance cardiaque Insuffisance respiratoire Intoxication alcoolique Insuffisance hépatocellulaire Grossesse et allaitement Diabète de type 1
Sulfamides hypoglycémiants	Stimulation de la libération d'insuline	Risque d'hypoglycémie (à administrer au cours d'un repas) Troubles digestifs Réactions allergiques cutanées Effet antabuse Atteinte hépatique et hématologique	Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique Grossesse et allaitement Hypersensibilité aux sulfamides Diabète de type 1
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Inhibent l'action des enzymes intestinales qui dégradent les polysaccharides en oses absorbables, donc ralentissent l'absorption des oses Prise en début de repas	Flatulences Météorisme, diarrhées Douleurs abdominales Allergie cutanée Troubles hépatiques	Insuffisance rénale sévère Maladies inflammatoires de l'intestin Allaitement Diabète de type 1
Glinides	Insulinosécrétagogue Prise avant le repas	Hypoglycémie Troubles digestifs Allergie cutanée	Insuffisance hépatique Grossesse et allaitement Diabète de type 1
Glitazones	Diminuent l'insulinorésistance au niveau hépatique, musculaire et adipeux	Rétention hydrosodée Prise de poids Anémie Atteintes hépatiques (surveillance pendant le traitement)	Insuffisance cardiaque Insuffisance hépatique
Insuline en cas d'échec des autres traitements			

Tab. 39. **Traitements des diabètes de type 1 et 2.**

Dyslipidémies

Définition

Les dyslipidémies sont des anomalies des lipides sanguins responsables de la survenue de maladies cardio-vasculaires (athérosclérose).

Elles comportent les *hypercholestérolémies pures*, les *hypertriglycéridémies pures* et les *mixtes*.

Elles sont dues à une dysrégulation du métabolisme du cholestérol et des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL).

Les lipoprotéines transportent le cholestérol.

Les LDL-cholestérols sont responsables de la formation des plaques d'athérome.

Les HDL-cholestérols récupèrent le cholestérol et le ramènent au foie pour l'éliminer par la bile.

Les VLDL sont riches en triglycérides.

Valeurs sanguines normales en lipides

Cholestérol total	< 2 g/L	(5,6 mmol/L)
LDL-cholestérol	< 1,6 g/L	(4,1 mmol/L)
Si facteur de risque :	< 1,3 g/L	(3,4 mmol/L)
HDL-cholestérol	> 0,35 g/L	(0,9 mmol/L)
Rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol :	< 4,5	
Triglycérides	< 1,5 g/L	(1,7 mmol/L)

Origine des dyslipidémies

- Génétique : ce sont les dyslipidémies primitives ou familiales.
- Causes variées : alimentaires (excès de graisses et de sucres), médicamenteuses (androgènes, corticoïdes, contraceptifs oraux, rétinoïdes), alcoolisme, hypothyroïdie. Ce sont les dyslipidémies secondaires.

Facteurs de risque

- Âge : plus de 45 ans pour les hommes et 55 ans pour les femmes (après la ménopause).
- Tabagisme.
- Alcoolisme.
- Hypertension artérielle.
- Diabète de type 2.
- Hyperuricémie.
- Surpoids.

Signes cliniques et complications

Les signes cliniques sont asymptomatiques dans la plupart des cas, il existe parfois des dépôts lipidiques extravasculaires ou xanthomes au niveau des tendons (d'Achille et extenseurs des doigts), des dépôts jaunâtres au niveau des paupières ou de la cornée. Les troubles lipidiques sont mis en évidence par le dépistage biologique.

Les complications sont liées aux lésions athéromateuses avec le risque d'embolie :

- accident vasculaire cérébral ;
- infarctus du myocarde ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Traitements

- Régime diététique.
- Exercice physique.
- Médicaments (*cf.* Tableau 40.).

Classe pharmacologique	Rôles	Effets secondaires
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)	Augmentent l'épuration du LDL-cholestérol Augmentent le HDL-cholestérol Diminuent les triglycérides Stabilisent la plaque d'athérome antithrombotique	Myalgies Vertiges, céphalées Diarrhées, flatulences Asthénie Élévation des CPK
Fibrates	Diminuent les triglycérides et le LDL-cholestérol Augmentent le HDL-cholestérol Anti-inflammatoire vasculaire	Myalgies Céphalées, vertiges Impuissance Troubles digestifs
Inhibiteur sélectif de l'absorption du cholestérol Ezétimibe	Inhibe l'absorption intestinale du cholestérol	Diarrhées, flatulences Céphalées
Résine échangeuse d'ion Colestyramine	Chélate les sels biliaires dans l'intestin	Constipation, ballonnements, météorisme Douleurs abdominales
Acide nicotinique	Diminue le LDL-cholestérol Augmente le HDL-cholestérol	Vertiges, céphalées Tachycardie, bouffées vasomotrices
Acides gras polyinsaturés Oméga 3	Diminuent les triglycérides Augmentent le HDL-cholestérol Améliorent le profil lipidique Diminuent la récidive des accidents cardio-vasculaires	Nausées, éructations

Tab. 40. Traitement médicamenteux des dyslipidémies.

Obésité

Définition

L'obésité est une accumulation excessive de tissu adipeux dans le corps qui se traduit par un excès de poids. On la définit par l'IMC ou indice de masse corporelle :

$$\frac{\text{Poids en kg}}{\text{Taille en m}^2}$$

On parle d'« obésité » lorsque l'IMC est supérieur à 30 kg/m^2.

On parle de « surpoids » lorsque l'IMC est supérieur à 27 kg/m^2.

La principale origine est exogène due à une alimentation excessive ou mal équilibrée.

Certains facteurs favorisent l'obésité : génétiques, iatrogènes, stress, anxiété, sevrage tabagique, manque d'activité physique.

Complications

- Psychologiques.
- Cardio-vasculaires (HTA, insuffisance cardiaque).
- Respiratoires (essoufflements, apnée du sommeil).
- Ostéo-articulaires (arthrose).
- Troubles métaboliques (dyslipidémies, diabète).

Traitements

La première étape est un équilibre nutritionnel associé à une activité physique régulière et adaptée.

Les médicaments de l'obésité :

▸ Médicaments d'action centrale

- Sibutramine : diminue la sensation de faim en inhibant la recapture de la sérotonine, noradrénaline, dopamine.
  Effets secondaires : tachycardie, palpitation, HTA, bouffées de chaleur, anxiété, insomnie, céphalées, sécheresse buccale.
- Rimonabant : antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type I au niveau du cerveau, du foie, du tube digestif, des muscles et des cellules graisseuses abdominales.
  Effets secondaires les plus fréquents : nausées, troubles de l'humeur et syndrome dépressif, anxiété, vertiges, tendinite, asthénie.

▸ Médicaments d'action périphérique

Orlistat : inhibe les lipases gastro-intestinales, empêche l'absorption intestinale des graisses.

Administration avant ou pendant le repas.

Effets secondaires : selles huileuses, traces de graisses au niveau anal, syndrome pseudo-grippal, asthénie.

Troubles vitaminiques

Les vitamines sont des substances qui n'apportent pas d'énergie mais qui sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Dans la plupart des cas, l'organisme est incapable de les synthétiser. Elles doivent être apportées par notre alimentation. Leur carence peut entraîner des troubles métaboliques graves. La carence peut être due à un défaut d'apport, un défaut d'absorption ou d'utilisation ou à une augmentation des besoins (croissance, grossesse, allaitement).

Les hypervitaminoses sont rares.

Il existe deux groupes de vitamines : les vitamines liposolubles et hydrosolubles (*cf.* Tableau 41. *et* Tableau 42.).

Vitamines liposolubles

Vitamines liposolubles			
Nom	Sources alimentaires	Propriétés physiologiques	Troubles dus à la carence
Vitamine A Rétinol	Huile de foie de poisson Foie d'animaux, beurre, carottes, épinards, jaune d'œufs	Au niveau de la vision (synthèse du pourpre rétinien) Facteur de multiplication cellulaire et de trophicité tissulaire Régulation de la sécrétion sébacée Stimule l'immunité	Troubles de la vision Sécheresse cutanée Altération des muqueuses Retard de la croissance Diminution de l'immunité
Vitamine D Calciférol	Huile de poisson La principale source est réalisée par l'organisme à partir du cholestérol cutané en présence d'UV	Métabolisme phosphocalcique (croissance)	Chez l'enfant : rachitisme Chez l'adulte : ostéomalacie
Vitamine E Tocophérol	Huiles végétales, beurre, lait, œufs	Effet antioxydant Diminution de l'agrégation plaquettaire Diminution du LDL-cholestérol Augmentation du HDL-cholestérol	La carence est rare
Vitamine K Phytoménadione	Légumes (brocolis, choux, épinards, laitues) et huile de soja Synthèse au niveau intestinal par la fermentation bactérienne	Coagulation sanguine : permet la synthèse hépatique des facteurs II, VII, IX et X	Troubles de la coagulation, surtout chez le nouveau né

Tab. 41. **Groupe de vitamines liposolubles.**

Vitamines hydrosolubles

Vitamines hydrosolubles			
Nom	Sources alimentaires	Propriétés physiologiques	Troubles dus à la carence
Vitamines B			
Vitamine B1 Thiamine	Levure de bière, germe de céréales, riz, abats, lait, œufs	Métabolisme des glucides Transmission de l'influx nerveux	Polynévrite, atrophie musculaire, troubles psychiques, asthénie, troubles cardiaques (beri-beri) Fréquent chez l'alcoolique

Vitamines liposolubles			
Nom	**Sources alimentaires**	**Propriétés physiologiques**	**Troubles dus à la carence**
Vitamine B2 Riboflavine	Levures et abats	Cofacteur enzymatique dans le métabolismes des glucides, lipides et protéines au niveau de la peau et des muqueuses	Lésions buccales (chéilite, glossite, perlèche) Lésions cutanées, lésions oculaires
Vitamine B3 Vitamine PP ou nicotinamide	Abats, céréales, légumineuses Synthèse endogène à partir du tryptophane	Précurseur de cofacteurs des réactions d'oxydoréduction	Pellagre : atteinte cutanée, digestive (inflammation chronique de la muqueuse), psychiatrique (délire)
Vitamine B5 Acide pantothénique	Levure de bière, riz, abats, jaune d'œuf	Élément du coenzyme A qui intervient au niveau de la peau, des muqueuses et des cheveux	Pas de carence
Vitamine B6 Pyridoxine	Levure de bière, abats, céréales, fruits et légumes	Cofacteur dans les réactions de métabolisme des acides aminés	Carence rare Troubles cutanéomuqueux, neurologique (polynévrite)
Vitamine B8 Vitamine H ou biotine	Levure de bière, légumes, viande Endogène à partir de la flore intestinale	Réactions enzymatiques	Troubles cutanés (séborrhée), sécheresse des muqueuses
Vitamine B9 Acide folique	Légumes verts, le foie, la viande, les abats, les œufs	Maturation des érythrocytes	Anémie macrocytaire avec des troubles neurologiques et psychiques
Vitamine B12 Cyanocobalamine	Foie, viande, lait	Erythropoïèse, métabolisme de la myéline	Anémie Troubles neurologiques
		Vitamines C	
Vitamine C Acide ascorbique	Fruits, légumes verts	Réactions d'oxydoréduction, formation du collagène (cicatrisation) Augmente l'absorption du fer Stimule le système immunitaire	Scorbut chez l'adulte : rare, coloration jaunâtre de la peau, tuméfaction des gencives, perte des dents, pétéchies, douleurs articulaires, anémie Asthénie

Tab. 42. **Groupe de vitamines hydrosolubles.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **L'ordonnance de Mme R. présente quatre spécialités : Daonil®, Glucor®, Tahor®, Ezetrol®**
   a) Quelles sont les pathologies traitées ?
   b) Pour chaque spécialité, complétez le tableau suivant :

Spécialités	DCI	Classe pharmacologique	Un effet secondaire fréquent
Daonil®			
Glucor®			
Tahor®			
Ezetrol®			

   c) Citez un conseil à donner au patient pour le Daonil®.
   d) Faites correspondre les spécialités et le mode d'action.

a) Maxepa®	1. Insulinosécréteur
b) Lipanthyl®	2. Hypocholestérolémiant
c) Questran®	3. Capte le cholestérol dans la bile et l'élimine dans les selles
d) Novonorm®	4. Contient des acides gras insaturés

2. **Vrai ou faux ?**
   a) L'hémoglobine glyquée est le reflet des hyperglycémies des huit semaines précédant le prélèvement sanguin.
   b) La pharmacocinétique des insulines varie en fonction de la dose, du site d'injection et de l'activité physique.
   c) Le diabète n'entraîne pas de complications neuropathiques.
   d) Il est possible d'associer fibrate et statine.

3. **Complétez le tableau suivant :**

Nom	Vitamine	Rôle	Citez une source alimentaire
Ménaquinone			
	B9		
Cobalamine			
	D		

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 12

Troubles urologiques

Urologie

Le rein est formé d'unités fonctionnelles, les néphrons, qui ont pour but l'élimination des déchets et le maintien de la constance du milieu intérieur.

Toute atteinte des néphrons a des conséquences graves pour la santé du patient.

Les néphropathies sont des maladies inflammatoires et dégénératives du rein.

Elles peuvent être *glomérulaires*, *tubulaires* ou *interstitielles*.

La néphropathie glomérulaire modifie la filtration glomérulaire provoquant une hématurie, une protéinurie, des œdèmes et une hypertension artérielle.

Les principales causes sont le diabète, l'hypertension artérielle, les infections du glomérule (glomérulonéphrite), les médicaments néphrotoxiques (ciclosporine, aminosides, méthotrexate, lithium).

L'évolution est l'insuffisance rénale chronique.

Définition de l'insuffisance rénale

C'est une baisse des capacités du rein à épurer le sang par diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Elle peut être aiguë (ischémie de l'artère rénale, intoxication médicamenteuse) ou chronique (HTA, diabète, lithiase rénale, anomalie rénale).

Diagnostic

Il est essentiellement biologique : élévation des taux sanguins des déchets azotés.

- Élévation de la créatinémie : > 120 µmol/L (valeur d'alerte).
- Élévation de l'acide urique : > 0,5 mmol/L.
- Protéinurie.

Le DFG, déterminé par la formule de Cockcroft et Gault en utilisant la créatine comme marqueur, permet de classer les insuffisances rénales (*cf.* Tableau 43.).

Stades de l'insuffisance rénale chronique (IRC)		
Stades	Définition	DFG (mL/min/1,73 m²)
1	Maladie rénale	60
2	Modérée	30-59
3	Sévère	15-29
4	Terminale	4 < 15

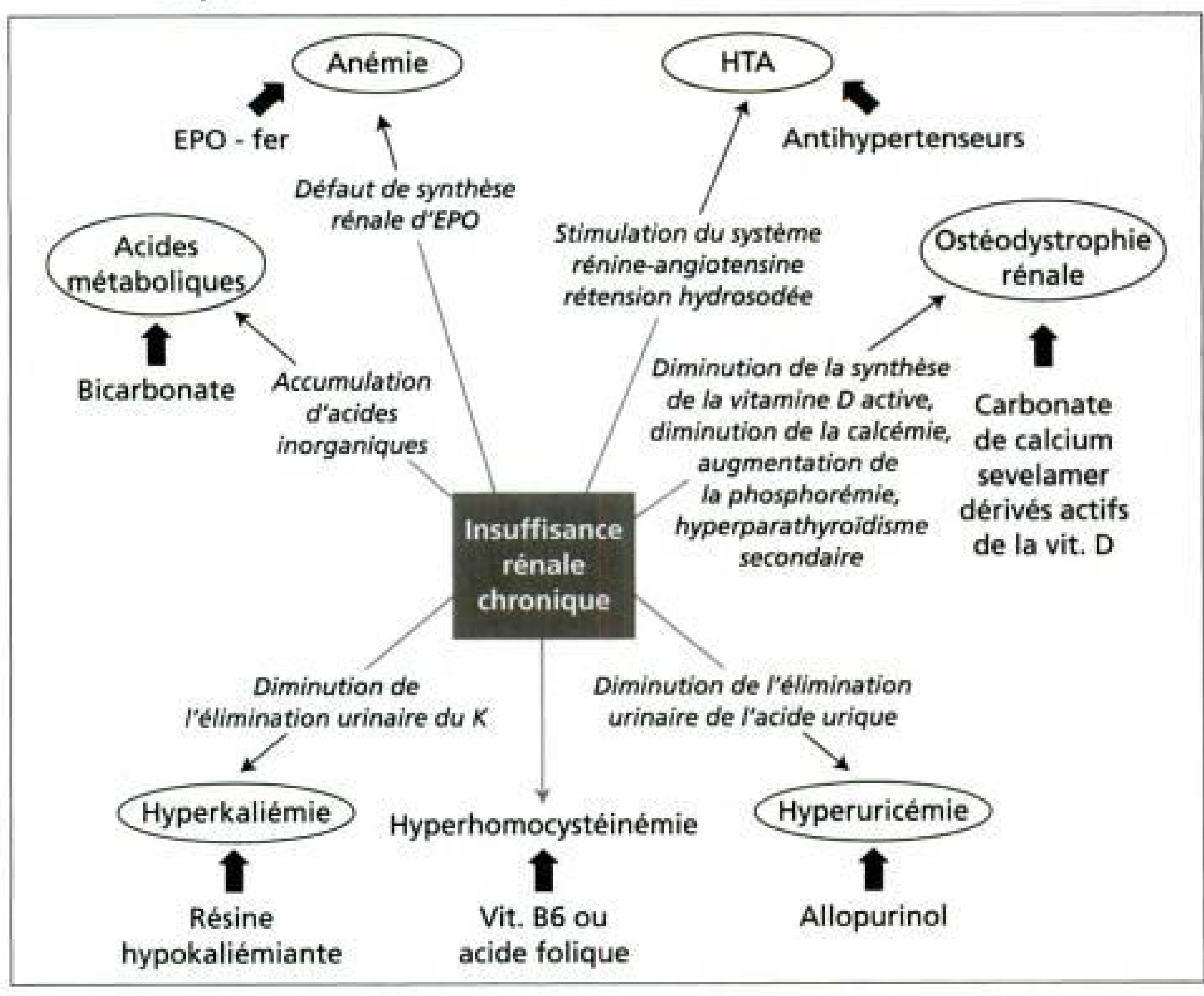
Tab. 43. **Les quatre stades de l'insuffisance rénale selon Cockcroft et Gault.**

L'insuffisance rénale chronique reste longtemps inapparente, il peut survenir des œdèmes.

Traitement de l'insuffisance rénale chronique

- Mesures diététiques : apports sodés limités, apports protidiques diminués, restriction en potassium et phosphore, apport hydrique limité.
- Prise en charge de l'étiologie (diabète, HTA).
- Médicaments (*cf.* Figure 4.).

Fig. 4. **Signes cliniques et traitement médicamenteux de l'insuffisance rénale chronique.**



L'insuffisance rénale terminale nécessite la dialyse et, en dernier recours, la transplantation rénale.

Infections urinaires

De pénibles brûlures à la miction, une fièvre peu élevée sont souvent les signes d'une infection urinaire. Les infections urinaires sont plus fréquentes chez la femme.

Définition

Une infection urinaire est la présence de pus (leucocytes > 10^5/mL) et de germes (> 10^5/mL) dans les voies urinaires.

On distingue :
- les *infections urinaires hautes* : situées au niveau du bassinet, il s'agit d'une *pyélonéphrite* ;
- les *infections urinaires basses* : situées au niveau de la vessie : *cystite*, au niveau de l'urètre : *urétrite*, au niveau de la prostate : *prostatite*.

Signes cliniques

Il s'agit de troubles de la miction.
- Pour les cystites :
  - brûlures à la miction ou dysurie ;
  - pollakiurie : envie impérieuse d'uriner (plus de six fois par jour) avec peu de volume urinaire ;
  - pyurie : urines troubles ;
  - fièvre plus ou moins élevée.
- Dans les infections urinaires hautes au niveau du rein : fièvre très élevée accompagnée de douleurs lombaires intenses.

Complications

Les complications des infections urinaires sont les abcès du rein, la pyélonéphrite chronique et la septicémie et, chez l'homme, la prostatite.

Facteurs favorisants

- Insuffisance d'apport hydrique.
- Constipation.
- Rapports sexuels.
- Succession de traitements antibiotiques.
- Modifications hormonales (grossesse, ménopause).
- Bains prolongés.
- Port de vêtements synthétiques.

Diagnostic

- Examen à la bandelette réactive : détecte les traces de nitrites, de leucocytes et de sang dans les urines.
- Examen cytobactériologique des urines (ECBU).
- Antibiogramme lorsque l'ECBU est positif.

Traitement

Un apport hydrique important est conseillé pour favoriser l'élimination des germes.

Le traitement est antibiotique : les effets secondaires des antibiotiques, l'augmentation de souches bactériennes résistantes et la mauvaise observance du traitement ont imposé les traitements antibiotiques courts et monodoses :

- traitement minute ou monodose : fluoroquinolone-fosfomycine ;
- traitement court, moins de cinq jours : fluoroquinolones-sulfamides ;
- traitement de cinq jours et plus : fluoroquinolones-bêtalactamines.

On associera à un antipyrétique, à un antispasmodique, à un antalgique ou à un anti-inflammatoire.

Conseils aux patients

- Boire abondamment : 1,5 à 2 litres par jour.
- Avoir une hygiène rigoureuse.
- Éviter la constipation.
- Acidifier les urines.
- Avoir des mictions fréquentes régulières.

Coliques néphrétiques

Les infections urinaires peuvent entraîner des coliques néphrétiques. Elles sont dues à l'obstruction des voies d'excrétion urinaire par des calculs (lithiase urinaire). Ce calcul est le plus souvent d'origine calcique (oxalate ou phosphate de calcium), mais aussi à base d'acide urique. L'infection urinaire favorise la formation de ces calculs ainsi que l'hypercalcémie ou la goutte.

L'obstacle entraîne une gêne à la progression de l'urine provoquant des contractions douloureuses de l'organe obstrué.

Ces coliques néphrétiques sont caractérisées par des douleurs lombaires intenses, une envie d'uriner sans pouvoir uriner et des spasmes abdominaux. Il peut y avoir une hématurie.

Lors d'une crise, il faut arrêter de boire.

Le traitement comporte des antalgiques, des antispasmodiques.

Si le calcul est très volumineux, il y a recours à la chirurgie endoscopique.

Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)

La prostate est une glande qui a la forme d'un cône (d'une châtaigne) pesant de 15 à 20 g, située autour de l'urètre (traversée par l'urètre prostatique), en dessous de la vessie et en avant du rectum.

Le développement de la prostate dépend des hormones androgènes : surtout de la testostérone qui, pour être active, est transformée, au niveau de la prostate, en dihydrotestostérone par une enzyme, la 5-alpha-réductase.

La prostate produit le liquide prostatique qui sert à véhiculer les spermatozoïdes. Trente pour cent du sperme est constitué dans la prostate.

Définition et fréquence

L'hypertrophie bénigne de la prostate ou adénome prostatique est une tumeur bénigne de la prostate. Elle résulte d'une prolifération excessive de cellules normales prostatiques.

Le volume prostatique augmente progressivement, provoquant une obstruction de la vidange de la vessie.

Elle est fréquente chez l'homme au-delà de 60 ans, puisqu'un homme sur deux est alors touché par cette pathologie.

Signes cliniques

Ils sont différents selon les stades de l'évolution de l'hypertrophie :

- stade 1 : pas de gêne particulière, l'augmentation de volume est progressive ;
- stade 2 : quatre symptômes sont caractéristiques :
  - pollakiurie : envies fréquentes d'uriner (au début la nuit, puis nuit et jour) en petite quantité (due à la présence d'urine en permanence dans la vessie) ;
  - sensation d'impériosité mictionnelle : envie urgente d'uriner et difficultés à se retenir (fuites) ;
  - dysurie : gêne à la miction : envie d'uriner, mais le jet est lent, intermittent et sans force. La vidange est incomplète ;
  - volume de la prostate augmenté : détecté par le toucher rectal ;
- stade 3, ou stade des complications :
  - rétention aiguë urinaire accidentelle (médicaments) ;
  - rétention chronique à l'origine de l'incontinence urinaire ;
  - infections urinaires à répétition ;
  - risque d'insuffisance rénale (rare).

Méthodes de diagnostic

- Le toucher rectal : pour juger de la taille et de la consistance de la prostate.
- Le dosage des PSA : non spécifiques de l'HBP, ce sont les antigènes spécifiques prostatiques qui augmentent surtout dans les carcinomes prostatiques.
- L'échographie de l'appareil urinaire.

Traitement

Le traitement médicamenteux n'est pas obligatoire, il est mis en place lorsque la gêne ressentie par le patient est importante.

- Les extraits de plantes : *Serenoa repens* et *Pygeum africanum* lors de troubles mictionnels modérés. Les effets secondaires sont digestifs (nausées, constipation, diarrhées).
- Les alpha-1-bloquants : ils provoquent un relâchement des muscles lisses de la prostate, de la vessie et de l'urètre. L'amélioration du débit urinaire est rapide.
  Effets secondaires : hypotension orthostatique (vasodilatation artérielle et veineuse), tachycardie, céphalées, vertiges, obstruction nasale.
- Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase : ils empêchent l'augmentation de volume de la prostate. L'amélioration du débit urinaire est lente (trois à quatre mois).
  Effets secondaires : troubles sexuels : impuissance, baisse de la libido, anomalie de l'éjaculation.

Conseils aux patients

Il faut rassurer le patient : il n'y a pas de risque de dégénérescence de l'adénome en carcinome, mais les deux pathologies peuvent être associées. Il faut donc insister sur la surveillance (toucher rectal et dosage des PSA).

Attention à l'automédication avec des médicaments qui sont apparemment anodins (antihistaminiques, vasoconstricteurs), même sous forme de gouttes nasales ou de collyre.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Justifiez la diminution de posologie de médicaments chez l'insuffisant rénal.

2. Une patiente est atteinte d'une infection urinaire basse.

a) Nommez cette infection.
b) Citez trois germes pathogènes responsables de cette infection.
c) Parmi les symptômes constatés, on peut citer : dysurie, pollakiurie, hématurie. Définissez ces trois termes.

3. Vous devez conseiller un patient atteint d'une infection urinaire basse. Indiquez trois conseils à lui donner.

4. Quelle est la principale complication d'une infection urinaire mal ou non traitée ?

5. Répondez aux questions suivantes.

1. L'insuffisance rénale est définie par :
   a) une clairance à la créatinine de 100 mL/min ;
   b) une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min.
2. L'insuffisance rénale est une atteinte :
   a) de la filtration glomérulaire ;
   b) de la sécrétion tubulaire ;
   c) de la réabsorption tubulaire.
3. Chez l'insuffisant rénal, il faut un régime :
   a) pauvre en sodium ;
   b) riche en potassium ;
   c) riche en protéines.
4. Le diabète insipide est dû à :
   a) un manque de sécrétion d'insuline ;
   b) un excès de sécrétion d'ADH ;
   c) une insuffisance de sécrétion d'ADH.
5. En cas de lithiase urinaire :
   a) il faut boire abondamment ;
   b) il faut arrêter de boire.
6. L'énurésie est traitée par :
   a) la desmopressine ;
   b) les antidépresseurs imipraminiques ;
   c) les bêtabloquants.
7. L'adénome prostatique est :
   a) une tumeur bénigne de la prostate ;
   b) une tumeur maligne de la prostate.
8. Le dosage des PSA est spécifique :
   a) de l'adénome prostatique ;
   b) du carcinome prostatique.
9. Les complications de l'adénome prostatique sont :
   a) les infections urinaires ;
   b) un cancer de la prostate ;
   c) une rétention aiguë.

10. Un patient présentant un adénome prostatique peut :
a) prendre des anticholinergiques ;
b) prendre des sympatholytiques ;
c) prendre des sympathomimétiques.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 13

Troubles des glandes endocrines

Les glandes endocrines produisent des substances appelées « hormones », qui sont déversées directement dans le sang, intervenant à faible dose sur divers métabolismes ou fonctions de l'organisme.

La régulation des glandes endocrines est assurée par l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les glandes endocrines sont la thyroïde, la parathyroïde, les glandes surrénales, le pancréas endocrine et les glandes sexuelles ou gonades.

Thyroïde

Dysfonctionnements

- *Hypothyroïdie.*
- *Hyperthyroïdie.*

Signes cliniques et causes

Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Signes	
Frilosité Bradycardie Asthénie Prise de poids Constipation Visage bouffi (myxœdème) Sécheresse cutanée	Instabilité émotionnelle : nervosité, anxiété, insomnie, hyperémotivité Tachycardie, palpitations, tremblements Amaigrissement avec un appétit conservé Asthénie physique et psychique Sueurs, bouffées de chaleur Diarrhées Goitre Exophtalmie
Causes	
Maladie auto-immune (thyroïdite de Hashimoto) Ménopause (ralentissement thyroïdien)	Maladie auto-immune : maladie de Basedow Intoxication à l'iode

Tab. 44. **Signes cliniques et causes de l'hypo- et hyperthyroïdie.**

Dosages à effectuer pour le diagnostic

▸ Hypothyroïdie

- Dosage des T3 et T4 abaissé.
- Dosage de la TSH augmenté.
- Recherche d'anticorps antithyroïdien.

▸ Hyperthyroïdie

- Dosage des T3 et T4 élevé.
- Dosage de la TSH diminué.
- Recherche d'anticorps spécifiques.

Traitements

Hypothyroïdie		Hyperthyroïdie	
Classe pharmacologique	Effets secondaires et contre-indications	Classe pharmacologique	Effets secondaires et contre-indications
Antithyroïdiens de synthèse Carbimazole	Risque allergique Troubles hématologiques CI : cancer de la thyroïde Grossesse et allaitement	Hormones thyroïdiennes de substitution LT4 (lévothyroxine) LT3 (liothyronine)	Hypertension artérielle (HTA), tachycardie Hyperthermie Insomnie Amaigrissement Diarrhées CI : troubles du rythme cardiaque Insuffisance coronarienne

Tab. 45. **Traitements de l'hypo- et hyperthyroïdie.**

Glandes surrénales

Les glandes surrénales coiffent le rein. La zone corticale est responsable de la sécrétion de glucocorticoïdes (cortisol), d'aldostérone et d'androgènes.

Insuffisance surrénalienne Maladie d'Addison	Hypercorticisme Maladie de Cushing
Signes cliniques	
Fatigue psychique et physique Hypotension artérielle Hypersécrétion de mélanine Amaigrissement Diarrhées Hypoglycémie Irritabilité	Obésité de la face et du tronc Ostéoporose Fonte musculaire, vergetures HTA, œdèmes, crampes musculaires Troubles des règles chez la femme Hirsutisme, acné

Insuffisance surrénalienne Maladie d'Addison	Hypercorticisme Maladie de Cushing
Causes	
Traitement prolongé par les corticoïdes en cas d'arrêt brutal Infections Autoimmune	Tumeur hypophysaire Tumeur de la surrénale Surdosage en corticoïdes (syndrome de Cushing)
Traitement	
Hormones glucocorticoïdes Hormones minéralocorticoïdes	Chirurgie si tumeur Anticortisolique

Tab. 46. **Signes cliniques, causes et traitement des dysfonctionnements des glandes surrénales.**

Glandes sexuelles ou gonades : la ménopause

Définition

Étymologiquement, le terme *ménopause* signifie « arrêt des menstruations » ou « règles ». Ce n'est pas une maladie, mais elle peut altérer l'état de bonne santé décrit par l'OMS.

On la définit par un arrêt définitif des règles résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne (chute de sécrétion des estrogènes et de la progestérone, arrêt de l'ovulation).

▸ Périménopause

- Période située trois à cinq ans avant l'arrêt des règles.
- Période d'anarchie hormonale.
- Elle se termine un an après la dernière menstruation.

▸ Postménopause

- Elle va de la périménopause à la mort de la femme.
- Risque d'ostéoporose et d'accidents cardio-vasculaires.

Âge de la ménopause

Cette perte de l'activité folliculaire est obligatoire, c'est un phénomène physiologique.

Les signes climatères ne sont pas obligatoires mais souvent présents.

L'âge moyen est de 51,3 ans. La date de la ménopause correspond à celle des dernières règles.

Dosages hormonaux

Les dosages hormonaux ne sont pas nécessaires pour diagnostiquer la ménopause. En période de postménopause :

- les estrogènes sont effondrés ;
- la progestérone est effondrée ;
- la FSH est élevée ;
- hyperandrogénie.

Signes cliniques

Ils sont variables d'une femme à une autre, mais aussi au cours du temps. Ils ne sont pas obligatoires, mais peuvent persister après la ménopause.

Les signes climatères sont :

- irrégularité des cycles ;
- bouffées de chaleur ;
- sueurs nocturnes ;
- sécheresse vaginale ;
- prurit vulvaire ;
- atrophie mammaire ;
- modification de la silhouette (adiposité abdominale) ;
- sécheresse cutanée ;
- alopécie, hypertrichose ;
- baisse de la libido ;
- insomnie, anxiété, irritabilité.

Complications

- Ostéoporose postménopausique.
- Maladies cardio-vasculaires (AVC, infarctus du myocarde).
- Dégradation des fonctions cognitives.

Traitement

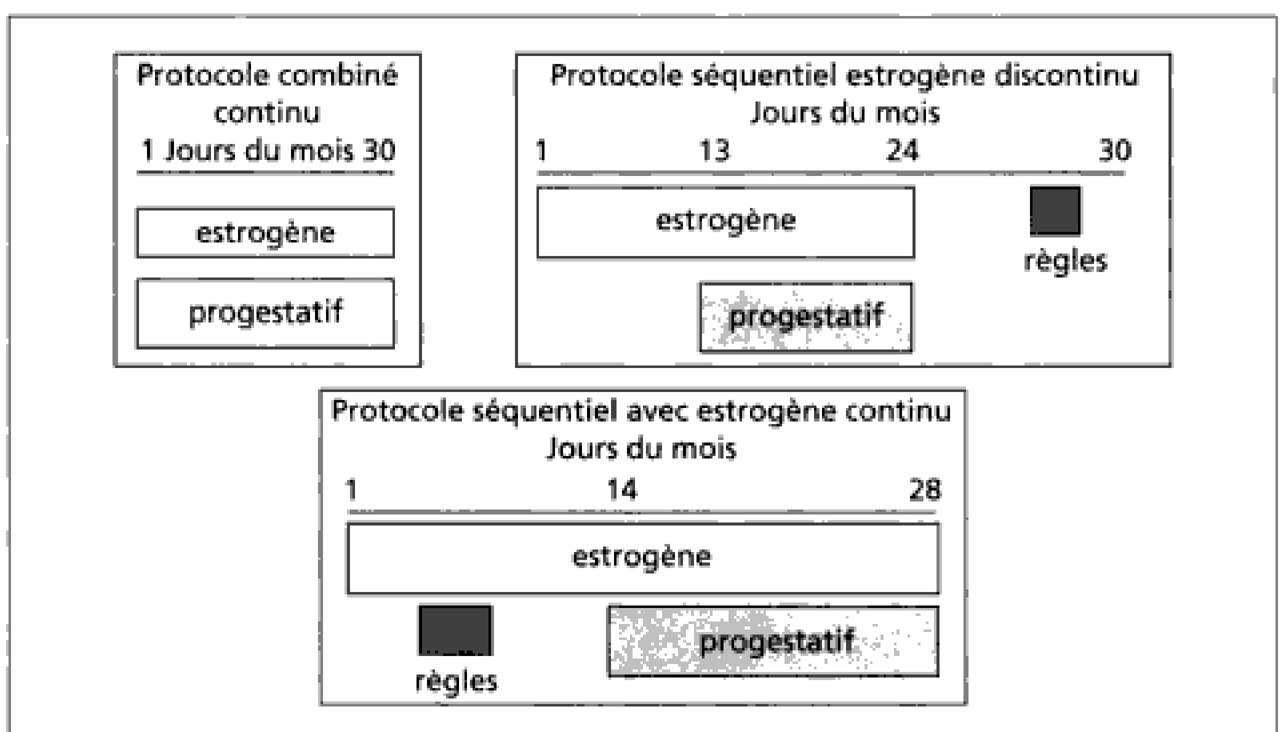
Le traitement hormonal substitutif (THS) se substitue à la carence ovarienne en hormones. Il n'est pas indispensable, il améliore les signes climatères, donc le bien-être, et prévient l'ostéoporose.

Il ne doit pas être prescrit plus de cinq ans et doit être réestimé chaque année.

Au début de la périménopause : seuls sont prescrits les progestatifs qui régulent le cycle menstruel et sont administrés du 16e au 25e jour du cycle menstruel.

Puis une association estrogène (17-bêta-estradiol)-progestatif est prescrite pour agir sur les signes climatères. Trois protocoles sont possibles, avec ou sans règles (*cf.* Figure 5).

Fig. 5 **Protocoles associant estrogène-progestatif dans le THS.**



▸ Effets indésirables du THS

Effets indésirables des progestatifs	Effets indésirables des estrogènes
Saignements intercurrents, aménorrhée Aggravation de l'insuffisance veineuse Prise de poids Nausées Insomnies Acné, hirsutisme	Tension mammaire Nausées, vomissements, céphalées Sensation de jambes lourdes Œdèmes des membres inférieurs

▸ **Contre-indications du THS**

Contre-indications des progestatifs	Contre-indications des estrogènes
Maladie thromboembolique Hémorragies génitales Atteintes hépatiques sévères Inducteurs enzymatiques	Maladie thromboembolique Antécédents de cancer du sein, de l'utérus, ovaire Atteintes hépatiques sévères Tabagisme Inducteurs enzymatiques Déconseillés en cas de diabète

▸ **Surveillance du THS**

Le bilan de départ comprend :

- un examen gynécologique : frottis cervico-vaginal ;
- un examen des seins : palpation et mammographie ;
- un bilan biologique glucido-lipidique ;
- une prise de la tension artérielle ;
- une mesure du poids corporel.

Ce bilan sera ensuite pratiqué chaque année pendant la prise du THS. Il faudra repérer les signes de surdosage ou de sous-dosage du THS.

Conseils à la patiente

- Dédramatiser l'arrivée de la ménopause.
- Arrêter le tabac, diminuer l'alcool.
- Consommer des aliments lactés.
- Conserver une activité physique.
- Traiter la sécheresse cutanée par des crèmes hydratantes et un apport hydrique journalier suffisant.
- Traiter la sécheresse vaginale.
- Attention aux phytoestrogènes (ils ne possèdent pas d'autorisation de mise sur le marché [AMM]).

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **L'hyperthyroïdie s'exprime sur différentes fonctions de l'organisme. Parmi les fonctions suivantes, citez pour chacune un signe clinique :**
   a) action sur le système nerveux :
   b) action sur le cœur :
   c) action sur la thermogenèse :
   d) action sur le tube digestif :
   e) action sur les muscles :
   f) action sur la thyroïde :
   g) action sur les yeux :

2. **L'excès de cette hormone provoque un manque d'ovulation et une aménorrhée qui peut être traitée par le Parlodel®. Quelle est cette hormone ?**

3. **Cochez la ou les bonnes réponses.**
   1. La ménopause est un phénomène physiologique :
   a) qui débute lors de la survenue des dernières règles ;
   b) qui survient obligatoirement à 60 ans ;
   c) défini après douze mois d'aménorrhée.
   2. Quels signes peut-on observer ?
   a) Des sueurs nocturnes.
   b) Des bouffées de chaleur.
   c) Une sécheresse vaginale.
   d) Une perte osseuse.
   3. Les dosages hormonaux présentent :
   a) une chute des estrogènes ;
   b) une élévation de la progestérone ;
   c) une chute de la FSH.
   4. Le THS de la ménopause est recommandé :
   a) chez toutes les femmes autour de 55 ans ;
   b) uniquement chez les femmes présentant des signes climatères.
   5. La prise d'estrogènes :
   a) permet de réduire les bouffées de chaleur ;
   b) intervient par voie orale, nasale, vaginale, transdermique ;
   c) est toujours associée à un progestatif pendant tout le cycle.
   6. Sous THS, quels sont les signes de surdosage estrogénique ?
   a) Une tension des seins.
   b) Une sensation de gonflement.
   c) Des bouffées de chaleur.
   d) Des œdèmes.
   7. Le THS est utilisé avec précaution :
   a) chez la femme tabagique ;
   b) chez la femme diabétique ;
   c) chez la femme dépressive.

8. Le THS nécessite un suivi régulier :
  a) des seins ;
  b) du poids corporel ;
  c) de la vision ;
  d) de la glycémie.
9. Le THS prévient :
  a) l'ostéoporose ;
  b) les troubles cardio-vasculaires ;
  c) les atteintes cognitives.
10. Les phytoestrogènes peuvent être conseillés :
  a) aux femmes ayant eu un cancer du sein ;
  b) en prévention de l'ostéoporose ;
  c) pour diminuer les bouffées de chaleur.

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 14

Gynécologie, obstétrique

Contraception hormonale

C'est la méthode contraceptive la plus utilisée en France, elle a été légalisée en 1967 par la loi Neuwirth. L'efficacité des méthodes contraceptives est mesurée par l'indice de Pearl qui est le nombre de grossesses non planifiées pour cent femmes après un an d'utilisation d'une méthode contraceptive.

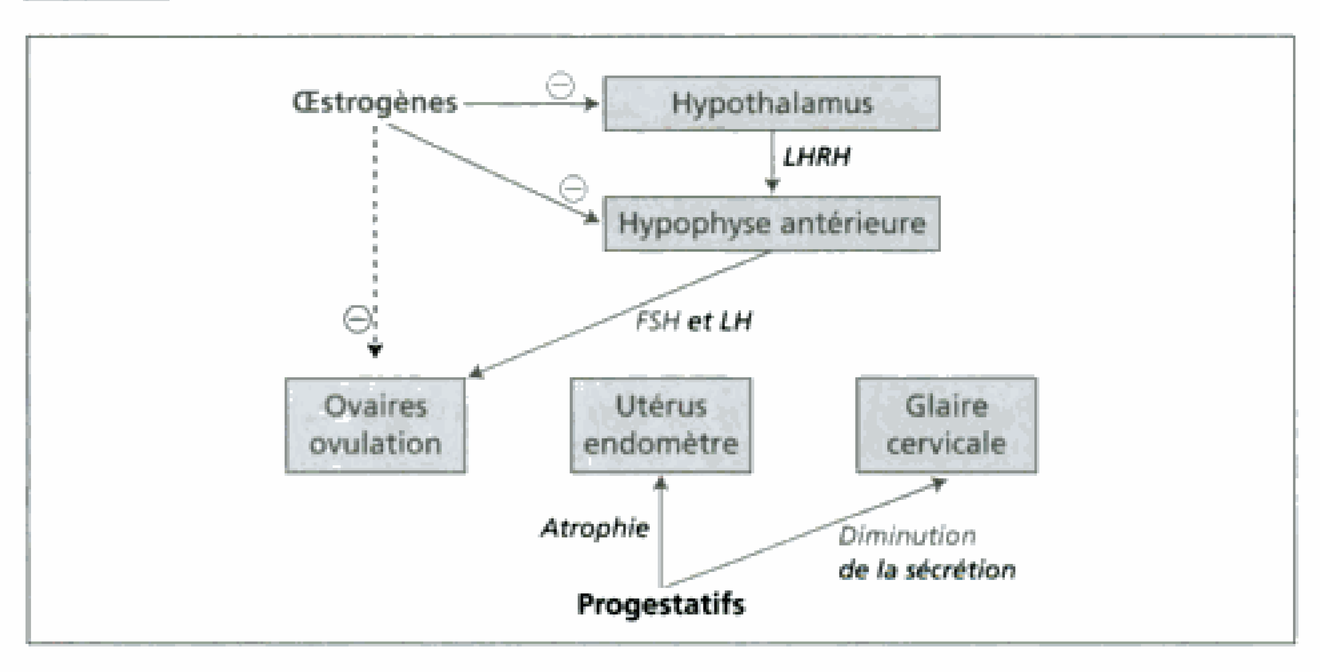
En l'absence de contraception, l'indice de Pearl est environ de 80 %.

Principe de la contraception hormonale

Deux méthodes contraceptives existent :

- associations estroprogestatives (indice de Pearl : entre 0 et 0,2 %) ;
- progestatifs microdosés (indice de Pearl entre 0,5 et 2 %).

Fig. 6. **Processus d'action de la contraception hormonale.**



Voies d'administration

▸ Voie orale

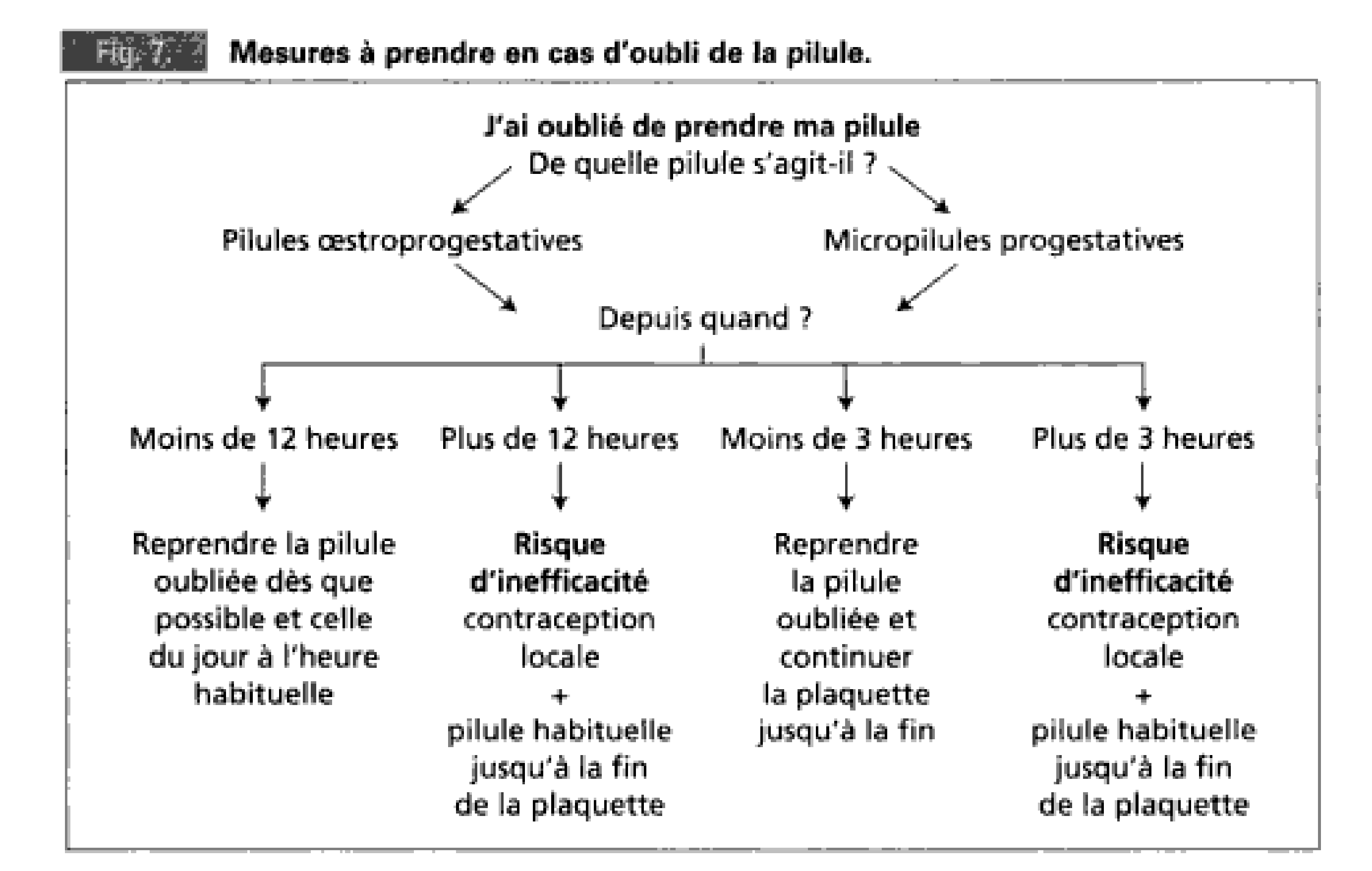
La voie orale est la voie d'administration la plus utilisée.

Associations estroprogestatives Éthinylestradiol (15 µg à 40 µg) minidosé + progestatif Blocage de l'ovulation par rétrocontrôle		
Monophasiques 21 jours en association à dose constante Utilisation facile	**Biphasiques** Composition différente entre la première et la seconde partie de la plaquette	**Triphasiques** Composition qui varie trois fois au cours de la plaquette Respecte le cycle menstruel naturel
Modalités d'utilisation • Le premier comprimé doit être pris le premier jour des règles • Un comprimé doit être avalé à heure régulière sans oubli jusqu'à la fin de la plaquette • Un arrêt de sept jours intervient entre chaque plaquette pendant lequel surviennent les règles		
Effets indésirables • Complications mineures Nausées, vomissements Tension mammaire Rétention hydrosodée Prise de poids Céphalées avant et pendant les règles Oligoménorrhée ou aménorrhée Saignements intermenstruels Mycoses vaginales Lourdeur des jambes Irritation oculaire lors du port de lentilles de contact • Complications sévères Accidents veineux Accidents artériels Hypertension artérielle	**Contre-indications** • Accidents thromboemboliques artériels ou veineux (ou antécédents) • HTA sévère • Cancers du sein ou de l'utérus • Diabète compliqué d'angiopathie • Affection hépatique sévère	**Situations déconseillant les estroprogestatifs** • Tabagisme • Diabète non compliqué • Dyslipidémies • Obésité • Tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines • Hyperprolactinémie • Herpès génital • Allaitement
Progestatifs microdosés Désogestrel, lévonorgestrel, norgestriénone, lynestrénol Effets périphériques		
Indice de Pearl entre 1 et 3 sauf le désogestrel (indice entre 0,52 et 0,56)		
Modalités d'utilisation • Le premier comprimé se prend le premier jour des règles puis tous les jours à heure fixe sans oubli, y compris pendant les règles : 28 jours sur 28 • L'efficacité de la contraception progestative n'est pas optimale d'emblée, une contraception locale est utilisée simultanément		
Effets secondaires • Perturbations du cycle menstruel (métrorragies, aménorrhée, spotting) • Douleurs pelviennes • Kystes mammaires et ovariens • Prise de poids • Acné, séborrhée, chloasma • Troubles veineux • Modification de la libido	**Contre-indications** • Thrombose veineuse ou antécédente • Cancer du sein, de l'utérus • Insuffisance hépatocellulaire • Hémorragie génitale non expliquée	

Tab. 47. **Contraceptifs oraux.**

▸ En cas d'oubli

Fig. 7. **Mesures à prendre en cas d'oubli de la pilule.**



▸ Autres voies d'administration

- Voie transdermique : patch estroprogestatif :
  - un patch par semaine pendant trois semaines ;
  - diminution des effets digestifs indésirables ;
  - déconseillé en cas d'obésité.
- Voie sous-cutanée : implant sous-cutané de progestatif :
  - efficacité immédiate ;
  - bonne tolérance locale ;
  - rare hématome sous-cutané ;
  - actif pendant trois ans sauf en cas de surpoids.
- Voie intra-utérine : dispositif intra-utérin imprégné en lévonorgestrel :
  - actif pendant cinq ans.
- Voie vaginale : anneau vaginal (estroprogestatif) :
  - actif pendant trois semaines ;
  - moins d'effets secondaires.

Bilan de précontraception hormonale

Avant l'initiation d'une contraception hormonale, il est nécessaire de faire un bilan :
- interrogatoire minutieux : âge, tabagisme, antécédents familiaux ;
- poids, taille et tension artérielle ;
- examen des seins ;
- toucher vaginal et frottis vaginal ;
- bilan biologique : glycémie, lipides sanguins.

La surveillance se fait par un examen annuel. Le frottis vaginal est pratiqué tous les trois ans. Le bilan biologique est pratiqué tous les deux ans.

Contraception d'urgence

Elle est destinée à empêcher une grossesse après un rapport sexuel non protégé. La « pilule du lendemain » est en vente libre et à délivrance gratuite pour les mineures.

Elle est représentée par le lévonorgestrel (progestatif) en une prise unique à la dose de 1,5 mg.

La prise doit se faire le plus tôt possible après un rapport sexuel non protégé (au maximum dans les 72 heures).

Le mécanisme d'action est double : retarder l'ovulation et modifier la muqueuse utérine pour la rendre impropre à la nidation. Elle n'interrompt pas une grossesse débutante.

Les effets indésirables sont des nausées, céphalées, des tensions mammaires et des saignements.

Elle peut décaler les règles de quelques jours, au maximum cinq jours. Au-delà, il faut rechercher une grossesse.

Elle peut être prise à n'importe quel moment du cycle. En cas d'échec de la pilule du lendemain, la grossesse peut être poursuivie normalement.

Elle est déconseillée en cas d'antécédents de grossesse extra-utérine.

Elle ne protège pas des rapports sexuels suivants.

Elle doit rester exceptionnelle, s'il s'agit d'un oubli de pilule la patiente poursuit sa contraception orale jusqu'au cycle suivant.

Interruption volontaire de grossesse

L'interruption volontaire de grossesse (IVG) a été légalisée en France par la loi Veil en 1975.

Le délai légal d'intervention pour pratiquer une IVG : jusqu'à quatorze semaines d'aménorrhée, soit douze semaines de grossesse.

Les différentes techniques sont :

- l'IVG instrumentale : aspiration endo-utérine ;
- l'IVG médicamenteuse : jusqu'à la septième semaine d'aménorrhée, pratiquée en ville. L'IVG médicamenteuse repose sur l'administration :
  - d'une antiprogestérone : mifépristone : 3 × 200 mg en une seule prise ;
  - de prostaglandines : misoprostol : 400 µg en une prise 36 à 48 heures après l'antiprogestérone. Elles favorisent l'expulsion du contenu utérin.

    La vérification de l'expulsion du contenu utérin est effectuée dix jours plus tard. L'efficacité est de 95 %.

    Effets secondaires :
  - saignements qui durent entre dix et quinze jours, parfois hémorragies ;
  - douleurs abdominales ;
  - nausées, vomissements ;
  - diarrhées.

Grossesse

La grossesse débute à la fécondation et se termine à l'accouchement. Sa durée normale est de 40 semaines d'aménorrhée (SA), soit 38 semaines de grossesse.

Elle comporte diverses étapes (fécondation, nidation, placentation) pendant lesquelles les risques pour le fœtus sont importants.

La grossesse est un état sous haute surveillance. Une surveillance médicale est maintenue pendant les trois trimestres de la grossesse pour dépister d'éventuels dangers pour la mère et le fœtus.

Diagnostic

- Examen gynécologique (col de l'utérus ramolli au toucher, absence de glaire cervicale).
- Dosage plasmatique de la β-HCG (datation de la grossesse). (test de grossesse urinaire est un dépistage de l'hormone).

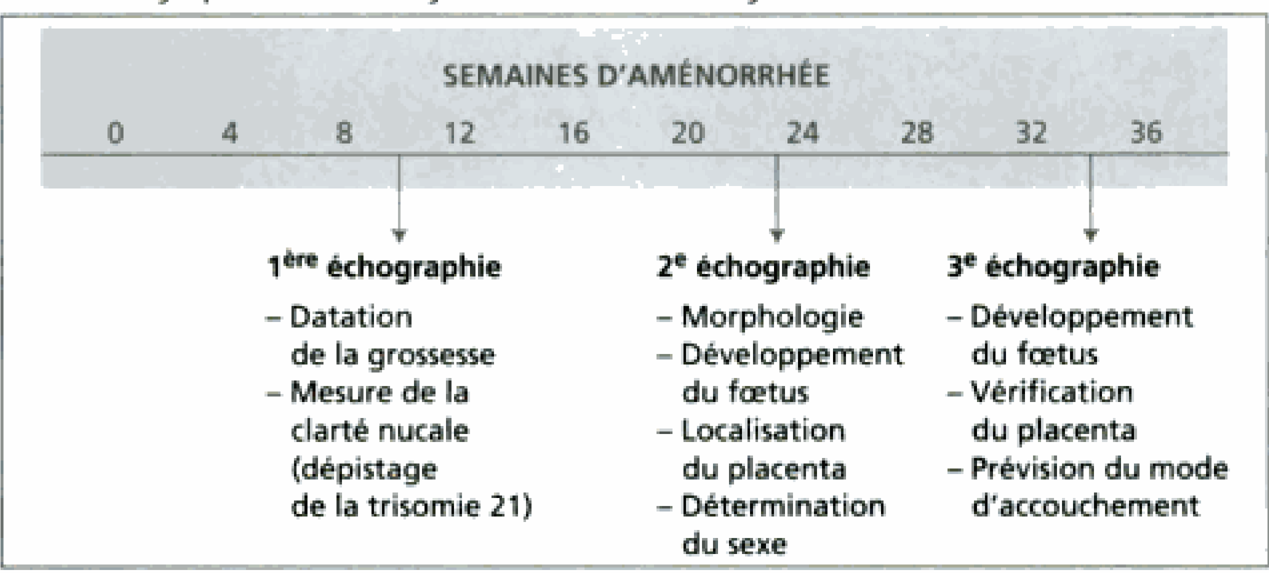
La déclaration de la grossesse doit se faire avant la quinzième SA.

Le premier examen comporte une prise de tension artérielle, une mesure du poids corporel, une palpation des seins. Au niveau fœtal, l'écoute des bruits du cœur est réalisée.

Échographies et examens

▸ Échographies

Trois échographies sont obligatoires en cours de grossesse :



▸ Examens

▹ *Examens biologiques obligatoires*

- Détermination du groupe sanguin de la mère.
- Détermination du facteur rhésus de la mère.
- Recherche des agglutinines irrégulières.
- Sérologie de la syphilis, de la rubéole, de la toxoplasmose.
- Recherche de l'antigène HBs (hépatite B).
- Sérologie VIH (proposée).
- Glycosurie, albuminurie.
- Formule sanguine.

Ces examens sont pratiqués lors du troisième mois de grossesse. Selon les résultats, ils seront renouvelés au cours de la grossesse.

▹ *Examens conseillés*

- Recherche des marqueurs sériques de la trisomie 21 (quinzième à dix-huitième SA).
- Recherche de streptocoque B et de *Chlamydia trachomatis* sur prélèvement vaginal.
- Recherche sérologique du cytomégalovirus.
- Glycémie.

▹ *Amniocentèse*

L'amniocentèse consiste, à la dix-huitième SA, à prélever le liquide amniotique contenant des cellules fœtales et à réaliser le caryotype du fœtus. Elle est conseillée chez la femme de plus de 38 ans ou ayant des facteurs de risque d'anomalies génétiques.

Cet examen permet de mettre en évidence un nombre anormal de chromosomes (trisomie 21, 13, 17), des anomalies génétiques (mucoviscidose) ou des marqueurs biochimiques caractéristiques de pathologies.

La trisomie 21 est la maladie génétique la plus fréquente. Le risque augmente avec l'âge de la mère (un enfant sur vingt-quatre chez une femme âgée de 45 ans).

Ce caryotype peut être effectué en prélevant le sang fœtal au niveau du cordon (cordocentèse) à la vingtième SA.

Traitements

▸ Folates et début de grossesse

Les folates jouent un rôle dans le développement embryonnaire et fœtal, ce qui justifie la prescription en début de grossesse. La carence augmente le risque de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et surtout d'anomalie de fermeture du tube neural (spina-bifida).

Les apports recommandés sont de 400 µg/jour.

Une supplémentation à la dose de 0,4 mg/jour est conseillée un mois avant la conception et deux mois après.

Les aliments riches en folates sont les légumes verts à feuilles, les légumes secs et les agrumes.

▸ Utéro-relaxants

Ils permettent de stopper les contractions utérines précoces responsables d'accouchement prématuré. Ce sont des bêta-2 stimulants agissant au niveau des fibres lisses de l'utérus : salbutamol, terbutaline.

Principaux effets secondaires : palpitations, tachycardie, céphalées, sueurs, hyperkaliémie, hyperglycémie.

Le repos est préconisé.

▸ Troubles bénins de la grossesse

- Nausées, vomissements : antiémétiques.
- RGO, brûlures gastriques : topiques gastriques, antiacides locaux.
- Constipation : lactulose, régime alimentaire riche en fibres.
- Lombalgie : paracétamol.
- Infections urinaires : apport hydrique, antibiotiques si nécessaire.
- Vergetures.
- Chloasma.
- Insuffisance veineuse : port de bas de contention.
- Fatigue : supplémentation en fer, magnésium, vitamine B.

Prise de poids recommandée

La prise de poids doit être comprise entre 0,9 et 1,4 kg par mois. C'est une moyenne, la fin de la grossesse est plus risquée.

Infections gynécologiques et grossesse

Les infections gynécologiques sont plus fréquentes pendant la grossesse. En raison des modifications hormonales et du pH vaginal, il y a souvent des mycoses localisées au niveau de la vulve et du vagin.

Les antifongiques locaux sont des dérivés azolés (imidazolés) qui ne sont pas résorbés à travers la muqueuse vaginale. Les effets secondaires sont locaux (irritation vaginale, allergie de contact).

S'il existe une suspicion de *Trichomonas*, l'association en usage local comporte des antifongiques et des antibiotiques antitrichomonas.

L'herpès génital doit être traité par des antiviraux avant l'accouchement.

Accouchement

Au terme de la grossesse, l'accouchement, qui permet la naissance de l'enfant, comporte plusieurs phases de travail.

Le début du travail consiste en une série de contractions utérines rythmées et progressives qui aboutissent à la dilatation du col de l'utérus. Ces contractions sont provoquées par l'ocytocine.

La perte du bouchon muqueux précède le déclenchement du travail (72 heures avant).

La rupture des membranes (sac amniotique et chorionique) et l'écoulement du liquide amniotique (perte des eaux) précèdent le travail.

Lors de l'accouchement, l'épisiotomie ou incision du périnée est souvent nécessaire.

Après la naissance de l'enfant, le placenta doit être expulsé dans les 60 minutes. L'intégrité du placenta est vérifiée.

Le nouveau né doit mesurer environ 50 cm et peser environ 3,3 kg.

Les ocytociques

Ils renforcent les contractions utérines et favorisent la dilatation du col utérin.
Analogue de l'ocytocine posthypophysaire.
Analogue des prostaglandines (géméprost) : dilatation du col utérin.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. Cochez la ou les proposition(s) exacte(s) des questions suivantes relatives aux contraceptifs.

1) Comment qualifier l'efficacité d'un contraceptif dont l'indice de Pearl se situe entre 0 et 0,4 :
   a) de faible efficacité ;
   b) d'efficacité moyenne ;
   c) de très bonne efficacité.

2. Doit-on remplacer l'anneau vaginal contraceptif (Nuvaring®) :
   a) toutes les semaines ;
   b) tous les mois ;
   c) tous les trois mois.

3. Comment est mis en place l'implant sous-cutané (Implanon®) :
   a) sous anesthésie locale ;
   b) sous anesthésie générale ;
   c) sans anesthésie.

4. En *post-partum*, quelle est la catégorie de contraceptifs pouvant être utilisée à partir du septième jour suivant l'accouchement ?
 a) les microprogestatifs ;
 b) les stérilets ;
 c) les estroprogestatifs.
5. Le millepertuis est déconseillé chez la femme sous contraceptif oral.
 a) Vrai.
 b) Faux.
6. Il est moins dangereux d'oublier sa pilule en début de cycle qu'au milieu de la plaquette.
 a) Vrai.
 b) Faux.
7. La pilule estroprogestative est déconseillée :
 a) chez les femmes qui fument ;
 b) chez les femmes primipares ;
 c) chez les femmes diabétiques ;
 d) chez les femmes en surpoids.
8. Le délai d'oubli d'une pilule progestative est de :
 a) une heure ;
 b) trois heures ;
 c) douze heures.
9. Le Norlevo® assure une contraception efficace jusqu'aux prochaines règles.
 a) Vrai.
 b) Faux.
10. L'efficacité du Norlevo® est de 95 % jusqu'à 72 heures après le rapport sexuel.
 a) Vrai.
 b) Faux.

2. Les modalités de prescription et de délivrance des médicaments utilisés dans l'IVG médicamenteuse en ville ont été modifiées depuis 2004. Cochez les cases « Vrai » ou « Faux » des propositions suivantes :

Prescription

a) Pour pouvoir réaliser ces IVG, les médecins de ville doivent justifier d'une expérience professionnelle adaptée.
 ❑ Vrai ❑ Faux

b) Les IVG en ville peuvent être effectuées par des médecins jusqu'à la fin de la cinquième semaine de grossesse.
 ❑ Vrai ❑ Faux

c) Elles sont soumises à une déclaration obligatoire par le médecin.
 ❑ Vrai ❑ Faux

d) Une lettre de consentement doit être rédigée par la patiente, attestant qu'elle a été totalement informée de la méthode et des risques.
 ❑ Vrai ❑ Faux

Délivrance

1) Les spécialités nécessaires à la réalisation de l'IVG (Mifégyne® et Gymiso®) :
 a) sont dispensées à l'officine exclusivement aux médecins ayant passé une convention avec un établissement de santé autorisé à pratiquer des IVG :
 ❑ Vrai ❑ Faux

b) peuvent être vendues à des médecins n'ayant pas conclu de convention ou à des particuliers :

❑ Vrai ❑ Faux

2) C'est le médecin de ville qui se procure Mifégyne® (3 cp à 200 mg) et Gymiso® (2 cp à 200 µg) auprès d'une officine de ville, à titre de « commande à usage professionnel » :

❑ Vrai ❑ Faux

3) Lors de la délivrance des médicaments utilisés pour l'IVG, vous devez vous assurer que l'ordonnance comporte bien :

a) le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'Ordre, l'adresse et la signature du praticien :

❑ Vrai ❑ Faux

b) la date :

❑ Vrai ❑ Faux

c) le nom des médicaments et le nombre de boîtes souhaité :

❑ Vrai ❑ Faux

d) la mention « Pour usage professionnel » :

❑ Vrai ❑ Faux

e) le nom de l'établissement de santé avec lequel le médecin a conclu une convention, ainsi que la date de signature de cette convention :

❑ Vrai ❑ Faux

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 15

Sphère ORL, ophtalmologie, dermatologie

Sphère ORL

La sphère ORL (oto-rhino-laryngologie) comporte les oreilles, le nez, les sinus, les amygdales, le rhinopharynx et le larynx.

Les pathologies sont fréquentes à tout âge, mais plus particulièrement pendant l'enfance. Elles sont souvent bénignes, d'origine inflammatoire ou allergique, aiguës ou chroniques.

Le terme *otite* désigne toutes les atteintes inflammatoires de l'oreille externe, moyenne ou interne.

Atteintes de l'oreille externe et moyenne

▸Otite externe

- Inflammation du conduit auditif externe.
- Douleurs au niveau du pavillon de l'oreille.
- Otorrhée (écoulement).
- Plus ou moins de fièvre

▸Otite moyenne

- Inflammation du tympan et de la caisse du tympan.
- Otalgie intense.
- Absence d'otorrhée.
- Fièvre.
- Baisse d'audition plus ou moins importante.

Chez l'enfant, l'otite moyenne prend fréquemment la suite d'une rhinopharyngite.

▸Complications

L'otite externe est souvent récidivante.

L'otite moyenne peut se compliquer de l'otite séreuse ou séro-muqueuse (écoulement aseptique de l'oreille accompagné de troubles de l'audition).

▸Traitements

▹*Otite externe*

- Gouttes auriculaires.
- Association d'antibiotiques et de corticoïdes.

Attention : risque d'ototoxicité s'il y a une perforation du tympan.

▹ ***Otite moyenne***

- Antibiotiques par voie systémique.
- Antalgiques-antipyrétiques.
- Corticothérapie.
- Gouttes auriculaires.
- Lavage rhinopharyngé.
- Paracentèse (incision du tympan).

▹ ***Utilité des yoyos***

Les yoyos sont des aérateurs transtympaniques qui permettent l'aération de l'oreille moyenne. Il s'agit de petits tubes creux mis en place à travers le tympan.

Atteintes de l'oreille interne

Les atteintes de l'oreille interne sont plus rares mais plus graves. Elles se caractérisent par des troubles de l'audition et de l'équilibre.

▸ Acouphènes

Ils se définissent comme la perception d'un son en l'absence de tout stimulus sonore et sont dus, le plus souvent, à un trouble de la cochlée.

Le patient ressent des bourdonnements d'oreille, des sifflements et a la sensation d'avoir l'oreille bouchée.

Ils peuvent être associés à différentes pathologies (syndrome de Ménière, hypertension).

Le traitement est le port de prothèses auditives et la prévention est d'éviter les sources de bruit.

▸ Vertiges

▹ ***Définition***

Ce sont des troubles de l'équilibre, caractérisés par une sensation d'instabilité et de mouvements rotatoires du corps ou de l'environnement.

Les vertiges périphériques sont dus à des atteintes vestibulaires de l'oreille interne. Les vertiges centraux sont dus à des atteintes des structures cérébrales intervenant dans la posture et l'orientation.

Les vertiges sont parfois accompagnés de nausées, de troubles de la marche.

▹ ***Traitement***

- Méclozine.
- Acétylleucine.
- Bétahistidine.
- Trimétazidine.
- Piracétam.

Autres pathologies ORL

Pathologie	Définition et signes cliniques	Traitements
Rhino-pharyngite	Inflammation du rhinopharynx Sécrétions nasales et pharyngées, fièvre	Antipyrétiques Lavage rhinopharyngé Gouttes nasales

Pathologie	Définition et signes cliniques	Traitements
Sinusite	Inflammation des sinus, complication du rhume Douleur pulsatile au mouvement de la tête Mouchage ou obstruction Fièvre	Lavage des sinus à l'eau de mer Inhalations
Angine	Inflammation aiguë de l'oropharynx, le plus souvent d'origine virale Douleurs pharyngées, dysphagie, fièvre	Antipyrétiques Anti-inflammatoires Antibiotiques si angines d'origine bactérienne
Épistaxis	Saignements de nez	Ouate hémostatique
Atteintes inflammatoires de la bouche	• Stomatite : inflammation de la muqueuse buccale • Glossite : inflammation des muqueuses de la langue • Chéilite : inflammation du palais, des faces internes des joues et des lèvres • Gingivite : inflammation des gencives	Bains de bouche Pastilles, collutoires

Tab. 48. **Définition, signes cliniques et traitement des pathologies ORL.**

Ophtalmologie

L'œil est un organe des sens. Il assure la vision. C'est un organe fragile et complexe.

Glaucome

▸ Définition

Le terme *glaucome* signifie une augmentation de la pression intra-oculaire (PIO) de l'œil provoquant une altération des fibres optiques, donc de la vision.

La valeur physiologique de la PIO est de 14 à 21 mmHg (< 25 mmHg).

L'augmentation de la PIO résulte d'une diminution de la circulation de l'humeur aqueuse. Celle-ci est produite par les procès ciliaires à raison de 2 mL/minute, remplit la chambre antérieure de l'œil et est drainée vers la circulation veineuse au niveau de l'angle irido-cornéen. Elle permet la forme anatomique de l'œil.

▸ Glaucome à angle fermé et glaucome à angle ouvert

Pour chacun, le mécanisme physiologique responsable est différent.

▹ *Glaucome aigu ou à angle fermé*

C'est une fermeture brutale de l'angle irido-cornéen par mouvement de l'iris. Il y a arrêt de l'évacuation de l'humeur aqueuse. La PIO augmente brutalement (50 à 70 mmHg), provoquant une destruction des fibres optiques pouvant entraîner la cécité.

L'œil est rouge, douloureux, dur à la palpation avec une baisse brutale de l'acuité visuelle. L'atteinte est le plus souvent unilatérale, accompagnée de céphalées et de nausées.

Les causes principales sont :

- la prise de médicaments mydriatiques : sympathomimétiques, anticholinergiques, corticoïdes ;
- une prédisposition anatomique : angle étroit.

Le glaucome nécessite une hospitalisation d'urgence. On peut recourir à la chirurgie ou au laser.

▹ ***Glaucome chronique ou à angle ouvert***

Il existe une gêne à l'évacuation de l'humeur aqueuse au niveau du trabeculum (filtre), ce qui provoque une augmentation de la PIO (25 à 35 mmHg) et peut entraîner une détérioration lente et progressive de la vision par atteinte des fibres optiques.

Cette pathologie fréquente est souvent liée à l'âge (au-dessus de 40 ans), à l'hérédité, au diabète et à la myopie.

Le glaucome chronique touche généralement les deux yeux, sans signes cliniques ; en effet, l'altération de la vision est lente. Il est diagnostiqué le plus souvent au cours d'une visite de contrôle chez l'ophtalmologiste (mesure de la PIO).

Le traitement médicamenteux vise à diminuer la PIO, donc à éviter l'évolution.

- Collyres diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse :
  - bêtabloquants : les effets indésirables se situent au niveau oculaire (sensation de brûlure) et au niveau systémique (bradycardie, asthénie). Ils sont contre-indiqués en cas d'asthme, de maladie de Raynaud, d'insuffisance cardiaque. Le port de lentilles de contact est déconseillé ;
  - inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : les effets indésirables au niveau oculaire sont des sensations de picotements et de brûlures, un larmoiement ;
  - agonistes alpha-2 adrénergiques : les effets indésirables sont des risques d'allergie, une rougeur de la conjonctive et des brûlures oculaires.
- Collyres facilitant l'évacuation de l'humeur aqueuse :
  - myotiques : la pilocarpine prédomine. Les effets indésirables sont un larmoiement, un myosis, des céphalées ;
  - sympathomimétiques : les effets indésirables sont une rougeur de la conjonctive, un myosis ;
  - prostaglandines : les effets indésirables sont une rougeur de la conjonctive, une pigmentation brune de l'iris.

Autres pathologies oculaires

▸ Cataracte

Perte de transparence du cristallin (opacification) qui entraîne une baisse progressive de la vision. L'évolution lente est la cécité.

Sa principale cause est l'âge, au-dessus de 65 ans, avec le vieillissement du cristallin. D'autres causes sont possibles : diabète, traumatisme oculaire, corticothérapie prolongée, exposition aux UV.

Le traitement est chirurgical : ablation du cristallin et remplacement par un implant. Le traitement médicamenteux ralentit l'opacification, mais ne guérit pas la cataracte.

▸ Décollement de la rétine

Affection de la rétine qui se déchire ou se décolle de la choroïde (perte de contact entre la rétine sensorielle et la rétine pigmentaire).

L'affection est indolore, mais l'œil est rouge avec une sensation de mouches volantes et une photophobie.

C'est une urgence médicale car le risque est la cécité. On traite par le laser.

▸ Conjonctivite

Inflammation de la muqueuse conjonctivale de l'œil unilatérale ou bilatérale se traduisant par une rougeur de l'œil accompagnée de larmoiements, de sécrétions mucopurulentes et d'une gêne douloureuse.

On distingue selon l'origine :

- la *conjonctivite bactérienne* : due à un germe (souvent le staphylocoque doré) ;
- la *conjonctivite virale* : due à un virus, très contagieuse ;
- la *conjonctivite allergique* : saisonnière et récidivante.

Le traitement dépend de l'origine.

La complication de la conjonctivite est la kératite qui est une atteinte de la cornée.

▸ Hémorragie sous-conjonctivale

Tache rouge au contour régulier, indolore, d'évolution spontanée en 48 heures.

▸ Rétinopathie

Atteinte de la rétine. On distingue :

- la *rétinopathie diabétique* : microangiopathie diabétique qui entraîne une diminution lente et progressive de la vision. La prévention est le dépistage du diabète et son traitement ;
- la *dégénérescence maculaire liée à l'âge* (DMLA) : atteinte dégénérative de la région maculaire de la rétine provoquant une altération lente et progressive de la vision centrale sans altérer la vision périphérique. C'est la première cause de malvoyance après 50 ans. Le traitement est le laser thermique (thérapie photodynamique).

▸ Chalazion

Induration des paupières avec enkystement de la glande lacrymale qui peut s'infecter. C'est un nodule ferme et indolore. Son évolution est lente et il est souvent récidivant. Il peut nécessiter une incision chirurgicale. Le traitement est local par pommades et collyres antibiotiques et/ou anti-inflammatoires.

▸ Orgelet

Ou compère-loriot. Infection bactérienne de la glande sébacée d'un cil. C'est un nodule purulent, douloureux en bordure de la paupière, qui peut présenter un œdème.

Le traitement est local, par pommades et collyres antibiotiques.

▸ Blépharite

Inflammation squameuse des bords libres des paupières entraînant une rougeur, un érythème et un épaississement des paupières, une présence de croûtes, de démangeaisons et de brûlures, et pouvant provoquer la chute des cils.

Le traitement est cosmétique.

Troubles visuels

L'ensemble des milieux transparents de l'œil (humeur aqueuse, cristallin et humeur vitrée) forme un système de lentilles qui permet de converger la lumière sur la rétine, au niveau de la tache jaune (fovéa, macula).

- Vision éloignée : un objet placé à l'infini donne une image nette et renversée, exactement placée au niveau de la tache jaune de la rétine.
- Vision rapprochée : la vision de près demande à l'œil des adaptations actives :
  - c'est un effort réalisé par l'œil pour avoir une vision nette lorsque les objets se rapprochent : cet effort constitue l'accommodation. L'œil normal accommode à partir d'une distance de 60 m et jusqu'à 15 cm, c'est un acte réflexe acquis ;

- ce processus se fait grâce à l'élasticité du cristallin, par variation de sa courbure, et grâce à l'iris, par variation du diamètre de la pupille ou diaphragmation. La diaphragmation est :
  - un rétrécissement de l'orifice de la pupille (myosis : contraction) ;
  - ou une augmentation (mydriase : dilatation).

Les troubles visuels se caractérisent par une mauvaise mise au point de l'image sur la rétine.

▸ Hypermétropie

Anomalie de la vision, dans laquelle les rayons lumineux parallèles des objets éloignés se focalisent en arrière de la rétine, due à un défaut de convergence des milieux transparents ou à un défaut de longueur du globe oculaire.

La personne hypermétrope voit parfaitement les objets éloignés, mais elle ne voit pas bien les objets rapprochés (elle doit les éloigner pour ramener l'image sur la rétine).

Correction : hypermétropie par verres ou lentilles convexes ou convergents.

▸ Myopie

Anomalie de la vision, dans laquelle l'image des objets éloignés se forme en avant de la rétine, due à un excès de convergence des milieux transparents ou à un excès de longueur du globe oculaire.

La personne myope voit nettement les objets rapprochés, mais voit mal les objets éloignés (elle doit les rapprocher pour ramener l'image sur la rétine).

Correction : myopie par verres ou lentilles concaves ou divergents.

▸ Astigmatisme

Il est dû à un défaut de courbure de la cornée et/ou du cristallin : l'image provenant d'un point devient sur la rétine une ligne ou une ellipse (un point est vu comme une ligne).

Correction : astigmatisme par verres cylindriques (toriques) ou lentilles de contact.

▸ Presbytie

Défaut d'accommodation dû à une perte d'élasticité du cristallin : c'est une diminution naturelle et progressive de la souplesse du cristallin avec l'âge (après 45 ans).

La personne presbyte doit éloigner les objets pour les voir nets.

Correction : verres ou lentilles convexes (convergents). Utilisation des lunettes loupe.

▸ Héméralopie

Anomalie de la vision caractérisée par une diminution importante de la vision dès que la lumière est insuffisante : il s'agit de l'un des signes d'hypovitaminose A indispensable à la régénération du pigment visuel.

Traitement : apport de vitamine A.

Dermatologie

Les affections de la peau et des phanères (cheveux, poils, ongles) sont nombreuses et très fréquentes à tous les âges de la vie. Elles sont le plus souvent acquises.

Les manifestations cliniques sont variées avec des signes découverts au niveau de la peau, du cuir chevelu et des phanères. Ces manifestations sont souvent inesthétiques.

Les traitements dépendent de la cause et du type de lésions. Ils comportent des mesures hygiéno-diététiques et des moyens médicamenteux symptomatiques et/ou étiologiques appliqués par voie locale et/ou par voie générale.

Acné

▸ Définition

L'acné est une dermatose inflammatoire du follicule pilo-sébacé touchant avant tout les adolescents à partir de la puberté (acné juvénile ou vulgaire). Elle est localisée surtout au visage et à la partie supérieure du thorax et du dos.

Cette dermatose se forme en trois étapes :

- hyperséborrhée : hypertrophie des glandes sébacées sous contrôle des androgènes ;
- hyperkératinisation et comédogenèse : les cellules cornées riches en kératine distendent le canal de la glande sébacée, entraînant la formation de comédons. La comédogenèse se décompose à son tour en trois étapes :
  - stade du microcomédon : uniquement visible au microscope optique ;
  - stade du microkyste ou comédon fermé appelé « point blanc » : le pore non dilaté correspond à une accumulation de cellules cornées et de sébum qui est susceptible de se rompre et de provoquer une réaction inflammatoire : « bombe à retardement » ;
  - stade du comédon ouvert appelé « point noir » : le pore est dilaté et l'extrémité pigmentée de la masse cornée apparaît à la surface ;
- inflammation folliculaire : les lésions inflammatoires sont provoquées par la rupture du sac comédonien et la dissémination, surtout de *Propionibacterium acnes* riche en enzymes, qui amplifient la réaction inflammatoire.

Les réactions inflammatoires peuvent être : des pustules superficielles, des papules inflammatoires (inflammation du derme) et des nodules pouvant laisser des cicatrices.

▸ Complications

- Cicatrices.
- Rhumatisme acnéique.

▸ Facteurs favorisants

- Cycle menstruel.
- Alimentation (très controversé).
- Stress.
- Soleil.
- Cosmétiques.
- Médicaments (corticoïdes, androgènes).

▸ Traitements

▹ *Mesures d'hygiène rigoureuses*

En soins complémentaires :

- produits de toilette : gel nettoyant sans savon ;
- gels désincrustants et masques absorbants ;
- soins hydratants : non gras, non occlusifs.

▹ ***Traitement médicamenteux local***

Classe pharmacologique	Effets secondaires
Rétinoïdes : trétinoïne, isotrétinoïne, adapalène Kératolytique, sébostatique	Irritation cutanée Photosensibilisation Exacerbation de l'acné en début de traitement
Peroxyde de benzoyle Bactéricide, modérément kératolytique et sébostatique	Irritation Photosensibilisation Décoloration du linge
Antibiotiques locaux : macrolides (érythromycine), clindamycine Antibactérien	Irritation et dessèchement dus à l'excipient alcoolique Érythème Photosensibilisation avec l'érythromycine Émergence de souches bactériennes résistantes
Acide azélaïque Antimicrobien, kératolytique	Délai d'action long (quatre semaines)

Tab. 49. **Traitement local de l'acné : médicaments et effets secondaires.**

▹ ***Traitement systémique***

Classe pharmacologique	Effets secondaires
Isotrétinoïne : acide 13-cis-rétinoïque Sébosuppresseur, kératolytique, anti-inflammatoire	Effets cutanés : sécheresse cutanéo-muqueuse, atteinte des ongles, chute des cheveux, photosensibilisation, poussée d'acné en début de traitement Sécheresse oculaire Retard de cicatrisation Effets neurologiques : céphalées, nausées, troubles de la vision Effets biologiques : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie Tératogène et embryotoxique Contre-indications absolues : grossesse, femme en âge de procréer sans contraception
Antibiotiques : tétra-cyclines, macrolides Antibactériens et anti-inflammatoires	Cf. *Antibiotiques*
Traitement hormonal : acétate de cyprotérone (proges-tatif antiandrogène) Sébosuppresseur	Uniquement sur les acnés associées à une hyperandrogénie Cf. *Effets secondaires des progestatifs*
Gluconate de zinc Anti-inflammatoire	Intolérance digestive À prendre à distance des repas

Tab. 50. **Traitement systémique de l'acné : médicaments et effets secondaires.**

Dermatites

▸ Définition

Ce sont des affections cutanées inflammatoires chroniques. Les deux plus fréquentes sont :
- la *dermatite atopique* ou eczéma constitutionnel : caractérisé par des lésions papulo-vésiculeuses prurigineuses qui suintent puis se recouvrent de croûtes. D'origine allergique avec un terrain héréditaire et évoluant par poussées, elle est fréquente chez l'enfant avant 2 ans ;
- la *dermatite séborrhéique* : plaques érythémateuses squamantes qui siègent au niveau des zones riches en glandes sébacées et en kératine (cuir chevelu, sourcils).

▸ Traitement

Les dermocorticoïdes sont systématiquement prescrits dans les dermatites. Leurs indications sont étendues :
- piqûres d'insectes, eczéma, urticaire ;
- brûlures ;
- psoriasis.

Les corticoïdes locaux ou dermocorticoïdes sont classés en niveaux d'activité.

Niveau ou classe	Activité anti-inflammatoire	Principe actif
I	Très forte	Bétaméthasone dipropionate
II	Forte	Bétaméthasone valérate, diflucortolone, hydrocortisone acépronate
III	Moyenne	Désonide, triamcinolone
IV	Modérée	Hydrocortisone acétate

Tab. 51 **Classement des dermocorticoïdes.**

▹ *Effets secondaires*

Ils sont proportionnels à l'activité anti-inflammatoire et à la durée d'utilisation. Caractérisés par un effet réservoir de la peau : seule une fraction migre en profondeur, le reste est stocké dans la couche cornée et se libère progressivement en huit à dix jours :
- complications locales : atrophie cutanée, vergetures, hypopigmentation, hypertrichose, acné, surinfections microbiennes, mycosiques, virales ou parasitaires, phénomène rebond et tachyphylaxie ;
- complications systémiques : rares, uniquement en cas de mauvaise utilisation : application occlusive sur des lésions étendues et utilisation de dermocorticoïdes forts.

▹ *Contre-indications*

- Dermatoses bactériennes, parasitaires, mycosiques.
- Acné rosacée.

Autres pathologies

Elles sont nombreuses et souvent difficiles à identifier.

Type	Identification, origine	Traitement
	Dermatoses allergiques	
Eczéma de contact	Réaction allergique : érythème, œdème, vésicules ou bulles qui suintent, formation de croûtes desquamantes, prurit important Contact avec un allergène	Éviction de l'allergène Soins des lésions
Urticaire	Apparition de papules érythémateuses et œdémateuses à contours bien définis, accompagnées de prurit Réaction allergique due aux aliments, médicaments, au froid, au soleil	Éviction du facteur déclenchant Antihistaminiques locaux et généraux
	Dermatoses infectieuses bactériennes	
Furoncle	Nodule inflammatoire ferme, douloureux et centré par un poil localisé au niveau des zones pileuses Infection staphylococcique d'un follicule pileux	Désinfection par un antiseptique Pommade antibiotique
Panaris	Inoculation d'un germe au niveau du pourtour de l'ongle Le doigt est rouge, chaud, gonflé et douloureux (lancinant)	Désinfection par un antiseptique Excision au bloc opératoire et antibiothérapie par voie générale et locale
Impétigo	Infection due à un streptocoque ou à un staphylocoque présentant des bulles, entourées d'un halo inflammatoire, qui se rompent en libérant un exsudat purulent. Fréquente chez l'enfant au niveau du visage (pourtour des orifices)	Désinfection par un antiseptique Pommade antibiotique Hygiène
	Dermatoses infectieuses virales	
Herpès HSV1	Lésions vésiculeuses très douloureuses péribuccales ou s'étendant à une autre zone cutanée. Ces vésicules forment rapidement une croûte et guérissent sans cicatrice Prodromes : prurit ou picotements Récidivant, réactivation par le stress, la fièvre, le soleil	Dès les prodromes, application d'aciclovir Au stade des vésicules, application d'un antiseptique asséchant
Verrues Papillomavirus	Tumeurs épidermiques bénignes, souvent plantaires. Le virus s'infiltre dans l'épiderme. La lésion est recouverte d'une peau épaisse, elle peut être douloureuse	Kératolytiques Cryothérapie Chirurgie
	Dermatoses fongiques ou mycoses	
Muguet	Éruption de petites pustules blanchâtres bien limitées sur un érythème localisé au niveau du palais, de la langue, de l'intérieur des joues et des gencives. Responsable d'une douleur ou d'une gêne à l'alimentation Due à *Candida albicans*	Bains de bouche alcalinisants Antifongiques en gel buccal ou en suspension orale
Perlèche	Chéilite angulaire au niveau des commissures labiales. Les lésions sont douloureuses, rouges, squameuses et fissurées Dues à Candida, mais elles sont souvent surinfectées par un streptocoque ou un staphylocoque	Antifongiques imidazolés antibactériens

Type	Identification, origine	Traitement
Intertrigo	Lésions érythémateuses humides avec des pustules qui se rompent en laissant une peau érosive et macérée. Elles sont situées entre deux surfaces cutanées en regard (aine, aisselle, région sous-mammaire, espaces interdigitaux) Favorisées par la macération, souvent dues à Candida	Désinfection avec un antiseptique Antifongiques imidazolés Séchage minutieux
Pied d'athlète	Atteint les espaces interdigitaux avec macération, desquamation et érythème pouvant s'étendre vers la plante des pieds. Ces lésions sont prurigineuses et se fissurent Elles sont provoquées par les dermatophytes et favorisées par la macération	Désinfection avec un antiseptique Antifongiques imidazolés locaux Séchage minutieux
Herpès circiné	Lésion annulaire érythémateuse, inflammatoire, atteignant la peau glabre Provoqué par les dermatophytes	Antifongiques imidazolés locaux
Pityriasis versicolor	Tâches de couleur chamois, finement squameuses, localisées au tronc et à la racine des membres Provoqué par une levure *(Pityrosporum ovale)* qui devient pathogène dans des conditions de chaleur et d'humidité	Antifongiques imidazolés locaux
Teigne	Atteinte du cuir chevelu provoquant une chute de cheveux et des squames grisâtres Due à *Trichophyton mentagrophytes* Contamination par l'animal (chat, chien)	Antifongiques imidazolés Désinfection Traitement de l'animal
	Dermatoses parasitaires	
Pou de tête	Prurit au niveau du cuir chevelu avec des lésions de grattage Présence de lentes dans les cheveux Dû à *Pediculus humanis capitis*	Hygiène Pédiculicide en shampoing, lotion Prévention scolaire
Pou de corps	Prurit cutané généralisé intense Lésions inflammatoires infectées Dû à *Pediculus humanis corporis* Découvert dans les vêtements ou sur le corps	Hygiène Solution de pyréthrine Désinfection et pommade antibiotique Désinfection de la literie et des vêtements
Gale	Prurit cutané, éruption cutanée au niveau des espaces interdigitaux, du poignet, du coude, des aréoles des seins Sillons scabieux : lignes foncées sous-cutanées de 3 à 15 mm se terminant par une bulle nacrée Due à *Sarcopte scabie*	Hygiène Solution antigale (lindane) en application locale Traitement oral : ivermectine Désinfection de la literie, des vêtements

Tab. 52 **Identification, origine et traitement de différentes dermatoses.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Complétez le tableau suivant concernant le traitement du glaucome chronique.

Spécialité-DCI	Classe pharmacologique	Mécanisme d'action
Timolol		
Brinzolamide		
Latanoprost		
Pilocarpine		

2. **Répondez aux questions suivantes.**
   1) La myopie est :
      a) un excès de convergence des milieux transparents ;
      b) un manque de convergence des milieux transparents.
   2) La presbytie est :
      a) une perte de la vision de loin ;
      b) une perte de la vision de près ;
      c) les deux.
   3) La cataracte est favorisée par :
      a) le soleil ;
      b) le tabac ;
      c) l'hypertension artérielle.
   4) L'épiphora est :
      a) une sécrétion de larme ;
      b) une sécrétion purulente.
   5) La DMLA est :
      a) une atteinte de la cornée ;
      b) une atteinte de la rétine ;
      c) une atteinte de la macula.
   6) L'épistaxis est :
      a) une hémorragie des gencives ;
      b) une hémorragie œsophagienne ;
      c) une hémorragie nasale.
   7) Les collutoires contenant des anesthésiques sont à l'origine de fausse route.
      a) Vrai.
      b) Faux.
   8) L'équilibre est assuré par :
      a) l'oreille externe ;
      b) l'oreille moyenne ;
      c) l'oreille interne.

9) Dans le cas du pied d'athlète, les lésions débutent au niveau :
  a) de la voûte plantaire ;
  b) du talon ;
  c) des espaces interdigitaux.
10) Le pityriasis versicolor est provoqué par :
  a) une levure ;
  b) *Candida albicans* ;
  c) un dermatophyte.
11) Le Locéryl® doit être appliqué :
  a) une à deux fois par jour ;
  b) une à deux fois par semaine ;
  c) une à deux fois par mois.
12) Quelles sont les affections pouvant être attribuées à *Candida albicans* ?
  a) Un muguet.
  b) Une perlèche.
  c) Un herpès circiné.
13) Le psoriasis est contagieux.
  a) Vrai.
  b) Faux.
14) L'urticaire est toujours une réaction allergique.
  a) Vrai.
  b) Faux.
15) Les verrues sont transmissibles par contact direct.
  a) Vrai.
  b) Faux.

Voir réponses en fin de partie.

Réponses aux applications pratiques

Chapitre 1 : Diagnostic

1. *Tableau complété (signes généraux [SG], signes fonctionnels [SF] ou signes physiques [SP] et le moyen de détection : interrogatoire [Int.], inspection [Insp.], auscultation [A], palpation [P] et/ou percussion [Pe]).*

Termes	Signes	Moyens de détection
Céphalées	SG	Int.
Tachycardie	SF	Auscultation du thorax Palpation de l'artère radiale
Cyanose	SP	Insp.
Myalgie	SF	Int.
Érythème	SP	Insp.
Hépatomégalie	SP	Pe et Pa
Diarrhée	SP	Int.
Anorexie	SG	Int.

2. *Oui, l'administration orale d'un produit de contraste iodé injectable est possible pour opacifier le tube digestif.*

3. *La prémédication par les corticoïdes ou les antihistaminiques vise à diminuer la fréquence des réactions allergiques aux produits de contraste iodés.*

4. *Lors d'un examen du côlon, il s'agit de respecter un régime sans résidus. La bonne préparation du côlon permettra un meilleur résultat de l'examen :*

- *trois jours avant l'examen, suivre un régime strict sans fibres ni résidus. Ne pas consommer de légumes verts, de fruits, de viande rouge, de graisses, de pain frais ;*
- *être à jeun depuis la veille au soir de l'examen ;*
- *la veille, boire deux litres de la solution purgative.*

Chapitre 2 : Antalgie, anti-inflammatoires et rhumatologie

1. *Effets secondaires et médicaments.*

Effets secondaires	Paracétamol	AINS	Corticoïdes	Morphine	Tiémonium
Tachycardie					X
Nausées				X	
Sécheresse buccale					X
Mydriase					X
Hyperglycémie					
Gastralgie		X	X		
Dépression respiratoire				X	
Œdèmes		X	X		
Élévation des transaminases	X				
Rétention urinaire					X
Constipation				X	
Déminéralisation osseuse			X		
Réactions allergiques		X			
Somnolence				X	
Insomnie			X		

2. *Interactions médicamenteuses et corticoïdes.*

Médicament	Corticoïdes
Vaccins à germes vivants atténués	Les corticoïdes sont des immunosuppresseurs, l'administration de vaccins vivants atténués peut entraîner le développement de la maladie
Digitaliques	L'hypokaliémie provoquée par les corticoïdes augmente la toxicité cardiaque des digitaliques
Diurétiques hypokaliémiants	Risque accru d'hypokaliémie, donc risque cardiaque
Antihypertenseurs	Les corticoïdes provoquent une hypertension artérielle, ce qui diminue l'effet des antihypertenseurs

3. *Principaux conseils hygiéno-diététiques à donner au patient sous corticothérapie à long terme.*

Substances	Action sur le métabolisme	Conséquences, ➡ conseils et précautions à prendre
Glucides	↗ de la glycogénèse ↘ de l'utilisation périphérique du glucose	↗ de la glycémie, manifestation d'un diabète latent ➡ Régime pauvre en glucides + suivi de la glycémie
Protides	↗ du catabolisme azoté	Atrophie musculaire, ostéoporose ➡ Régime hyperprotidique
Lipides	Mise en réserve des graisses donc hypercholestérolémie Hyperlipidémie par ↗ du TG dans sang	Obésité, surcharge pondérale ➡ Régime pauvre en graisses
Électrolytes et eau	Rétention sodique et hydrique Fuite de K^+, excrétion H^+ (alcalose)	Œdème, prise de poids, HTA, troubles cardiaques ➡ Régime hyposodé et riche en potassium + suivi de la tension artérielle, de la kaliémie ➡ Apport en potassium
Métabolisme phospho-calcique	Mobilisation et élimination du Ca^{2+}	Décalcification avec douleur osseuse, fracture, ostéoporose ➡ Apport en vitamine D et en calcium

4. *Définitions et signes cliniques de l'arthrose et de l'arthrite.*

		Arthrose	Arthrite
Définition	• Lésion chronique dégénérative d'une articulation	☑	❑
	• Inflammation d'une ou plusieurs articulations (peut être aiguë ou chronique)	❑	☑
	• Dégradation du cartilage articulaire (« usure ostéo-articulaire »)	☑	❑
Signes cliniques	• Douleurs nocturnes, souvent avec raideur matinale	❑	☑
	• Douleurs diurnes lors d'un déplacement (marche, liées aux mouvements), peu de douleur au repos	☑	❑
	• Articulations douloureuses, froides et déformées	☑	❑
	• Articulations inflammatoires (douleur, rougeur, chaleur, œdème), avec peau rosée, violacée et chaude	❑	☑
	• Gêne fonctionnelle (diminution de l'amplitude articulaire, impotence fonctionnelle)	☑	❑
	• Déformations articulaires	☑	❑

5. *Ostéoporose et maladie de l'enfance : la période de croissance osseuse qui correspond à l'acquisition progressive de la masse osseuse se termine à l'âge de 20 ans. Si ce pic est peu élevé, la perte physiologique suffit au franchissement du seuil fracturaire. Le mode de vie (alimentation calcique, exposition solaire, activité physique) conditionne ce pic avant 30 ans, d'où la notion de maladie de l'enfance.*

6. *Fréquence de l'ostéoporose chez les femmes : la perte osseuse, due à la carence en estrogènes, s'accélère chez la femme ménopausée, ce qui augmente la résorption osseuse. Cette perte osseuse est surtout importante durant les cinq à dix ans qui suivent la ménopause.*

7. *Rythme d'administration des biphosphonates : les biphosphonates ont une mauvaise biodisponibilité (5 %), ils doivent donc être pris à jeun avec de l'eau du robinet. Ils sont responsables d'ulcérations œsophagiennes, c'est pourquoi il ne faut pas s'allonger pendant trente minutes après la prise pour éviter le RGO. Il se fixe bien dans l'os. La prise est contraignante donc facilitée par une prise hebdomadaire (ce qui améliore l'observance du traitement).*

Chapitre 3 : Infectiologie, parasitologie

1. *b) La spectinomycine et d) la nétilmicine sont des antibiotiques qui n'appartiennent pas à la famille des macrolides.*
2. *L'acide clavulanique est b) hépatotoxique.*
3. *L'association de l'acide clavulanique supprime les résistances aux bêtalactamases par inhibition.*
4. *La péfloxacine appartient à la famille c) des bêtalactamines.*
5. *Antibiotiques utilisables pendant la grossesse : a) amoxicilline et c) spiramycine.*
6. *La toxoplasmose est traitée par a) spiramycine et d) sulfadiazine.*
7. *Les sinusites à pneumocoque sont traitées par a) lévofloxacine et c) mésofloxacine*
8. *Affirmations vraies : b) la rifampicine est active sur le bacille tuberculeux et c) la rifampicine provoque une coloration rouge orangé des urines.*
9. *L'antibiogramme permet b) de déterminer la sensibilité du germe.*
10. *La CMI est b) la concentration minimale inhibitrice.*
11. *Le métronidazole et l'alcool provoquent a) un effet antabuse, b) des bouffées vasomotrices et c) des nausées.*
12. *L'ototoxicité est un accident caractéristique des b) aminosides.*
13. *La photosensibilisation est un effet indésirable des a) fluoroquinolones et des d) tétracyclines.*
14. *Effet bactéricide des antibiotiques : a) les associations de bêtalactamines aux aminosides sont habituellement bactéricides ; b) les aminosides sont habituellement bactéricides et c) les macrolides sont habituellement bactériostatiques.*

15. *Tableau complété avec les spécialités.*

Ketek®	Risque de rhabdomyolyse en association avec certaines statines
Rifadine®	Son association est contre-indiquée avec les contraceptifs oraux
Ciflox®	Peut entraîner des problèmes tendineux, notamment au niveau du tendon d'Achille
Amodex®	Risque accru de réactions cutanées en association avec l'allopurinol
Birodogyl®	Est exclusivement indiqué dans le traitement des infections stomatologiques
Monuril®	Est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans
Tolexine®	Risque d'hypertension intracrânienne en association avec les rétinoïdes

16. *Tableau complété.*

Maladie	Virale	Parasitaire	Bactérienne	Fongique	Mode de contamination
Listériose			X		Ingestion
Varicelle	X				Contact direct
Gale		X			Contact direct
Tuberculose			X		Aérienne
Blennorragie			X		Sexuel
Rougeole	X				Aérienne
Toxoplasmose		X			Ingestion
Paludisme		X			Piqûre d'anophèle
Botulisme			X		Ingestion
Syphilis			X		Sexuel
Hépatite B	X				Sexuel, sanguin
Pied d'athlète				X	Contact direct

17. *Tableau complété.*

DCI	Antibiotique	Antiparasitaire	Antiviral	Antifongique
Péfloxacine	X			
Éconazole				X
Aciclovir			X	
Méfloquine		X		
Roxithromycine	X			
Niclosamide		X		
Lamivudine			X	
Rifampicine	X			
Terbinafine				X
Ribavirine			X	

Chapitre 4 : Allergies et anti-allergiques

1. *L'allergie est a) une réaction d'hypersensibilité de type 1 et c) une réaction d'hypersensibilité immédiate.*

2. *Le médiateur responsable de la réaction allergique est c) l'histamine.*

3. *Les récepteurs impliqués principalement sont c) les H1.*

4. *Les immunoglobulines impliquées sont b) les IgE.*

5. *Le choc anaphylactique comporte a) un œdème pharyngé et c) une tachycardie.*

6. *a) L'urticaire et b) l'asthme sont des pathologies à composante allergique.*

7. *Les antihistaminiques utilisés dans l'allergie sont c) antagonistes spécifiques.*

8. *La buclizine est un antihistaminique b) provoquant la somnolence et c) anticholinergique.*

9. *La dexchlorphéniramine est contre-indiquée b) en cas d'adénome prostatique.*

10. *La desloratadine provoque b) une sécheresse buccale et c) des diarrhées.*

11. *La cétirizine est contre-indiquée b) chez l'enfant de moins de 2 ans.*

12. *La désensibilisation est a) une immunothérapie spécifique.*

Chapitre 5 : Neurologie

1. *Tableau complété avec le(s) signes correspondant à la pathologie.*

Signes cliniques	Maladie de Parkinson	Migraine	Maladie d'Alzheimer	Épilepsie	Sclérose en plaques
Akinésie	X				
Photophobie		X			
Paralysie progressive					X
Contractions musculaires				X	
Douleur hémicrânienne		X			
Tremblements des extrémités	X				
Convulsions				X	
Perte de mémoire			X		
Nystagmus oculaire					X
Fugue			X		

2. *Facteurs favorisant la crise d'épilepsie.*

Facteurs favorisant la crise d'épilepsie	Oui	Non
Alcool	X	
Lumière	X	
Tabac		X
Hyperthermie	X	
Fatigue	X	
Bruit	X	
Vitamine C		X
Sport		X
Café		X

3. *Les bonnes réponses traitement-pathologie.*

DCI	Maladie de Parkinson	Sclérose en plaques	Maladie d'Alzheimer	Épilepsie	Migraine
Gabapentine				X	
Naratriptan					X
Ropinirole	X				
Mémantine			X		
Lamotrigine				X	
Interféron bêta		X			
Donépézil			X		
Propranolol					X
Acide valproïque				X	
Oxcarbazépine				X	
Pergolide	X				
Dihydro-ergotamine					X

4. *Les bonnes réponses.*

1) *La L-dopa s'utilise b) toujours associée aux inhibiteurs de la dopadécarboxylase.*
2) *Il faut prendre la L-dopa a) avant le repas.*
3) *Les dyskinésies c) apparaissent au cours du traitement par la L-dopa.*
4) *Le syndrome parkinsonien est induit par b) les neuroleptiques.*
5) *a) Vrai. L'acide valproïque est tératogène.*
6) *La carbamazépine est a) un inducteur enzymatique.*
7) *La prégabaline est utilisée dans a) l'épilepsie et c) les douleurs neurogènes.*
8) *Les triptans sont contre-indiqués en cas a) d'antécédents d'infarctus du myocarde et c) d'hypertension artérielle sévère.*
9) *Les dérivés de l'ergot de seigle a) peuvent être associés aux AINS et d) ne peuvent pas être associés aux agonistes dopaminergiques.*
10) *Les migraines peuvent être provoquées par a) les vasodilatateurs périphériques et b) les contraceptifs estroprogestatifs.*

Chapitre 6 : Affections mentales

1. *Les bonnes réponses DCI-classe pharmacologique.*

DCI	Imipraminique	IMAO	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
Amitriptyline	X			
Moclobémide		X		
Sertraline			X	
Iproniazide		X		
Clomipramine	X			
Venlafaxine				X
Escitalopram			X	
Milnacipran				X

2. *Les bonnes réponses DCI-classe thérapeutique*

DCI	Anxiolytique	Hypnotique	Antidépresseur	Antipsychotique	Normothymique
Paroxétine			X		
Sulpiride				X	
Chlorpromazine				X	
Buspirone	X				
Zolpidem		X			
Lithium					X
Loxapine				X	
Méprobamate	X				
Olanzapine				X	X
Doxylamine		X			
Miansérine			X		
Clomipramine			X		

3. *Les bonnes réponses.*

1) *La dépression nerveuse est caractérisée par a) l'anxiété, c) la perte de poids et d) les tentatives de suicide.*
2) *La mélancolie est une forme de a) névrose.*
3) *La dépression nerveuse est traitée par a) des anxiolytiques et b) des antidépresseurs.*
4) *L'autisme est une forme de b) psychose.*
5) *Le syndrome sérotoninergique présente a) une confusion mentale, c) des diarrhées et d) des tremblements.*
6) *Les neuroleptiques provoquent a) le syndrome malin, b) des dyskinésies et c) une hyperprolactinémie.*
7) *Le roquefort est déconseillé avec b) les IMAO.*
8) *Les benzodiazépines provoquent a) une somnolence diurne et b) une amnésie rétrograde.*
9) *Le lithium est responsable a) d'une polydipsie et c) d'hallucinations.*
10) *a) Vrai. L'effet du lithium est potentialisé par le potassium.*

Chapitre 7 : Cardiologie

1. *Qui suis-je ?*

a) *Je suis un ralentissement de la fréquence cardiaque (inférieure à 60 battements/minute) : la bradycardie.*
b) *Je suis une accélération de la fréquence cardiaque (supérieure à 100 battements/minute) : la Tachycardie.*
c) *Je suis une masse de sang coagulé dans un vaisseau sanguin : la thrombose.*
d) *Je suis un écoulement de sang à l'extérieur des vaisseaux : l'hémorragie.*
e) *Je suis une nécrose du tissu myocardique : l'infarctus du myocarde.*
f) *Je suis une incapacité à assurer le fonctionnement cardiaque : l'insuffisance cardiaque.*
g) *Je suis un dépôt lipidique au niveau d'une artère : la plaque d'athérome.*
h) *Je suis le vieillissement de l'artère : l'athérosclérose.*

2. *Les bonnes réponses DCI – classe d'antihypertenseur.*

Classe / DCI	Diurétiques	Antagoniste de l'angiotensine II	bêtabloquant	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Inhibiteur calcique	Vasodilatateur périphérique	Antihypertenseur d'action centrale
Acébutolol			X				
Urapidil						X	
Vérapramil					X		
Furosémide	X						
Candésartan		X					

Classe / DCI	Diurétiques	Antagoniste de l'angiotensine II	bêta-bloquant	Inhibiteur de l'enzyme de conversion	Inhibiteur calcique	Vasodilatateur périphérique	Antihypertenseur d'action centrale
Spironolactone	X						
Rilménidine							X
Cilazapril				X			
Diltiazem					X		

3. *Classement des DCI – indication thérapeutique.*

DCI	Hypertension artérielle	Insuffisance cardiaque	Trouble du rythme	Angor
Aténolol	X		X	X
Digoxine		X	X	
Candésartan	X	X		
Amiodarone			X	X
Vérapramil	X		X	X
Carvédilol		X		
Isosorbide dinitrate		X		X
Prazosine	X	X		
Hydrochlorothiazide	X	X		
Trinitrine				X
Flécaïnide			X	
Ramipril	X	X		
Acébutolol	X		X	X

4. *Les bonnes réponses effets secondaires – classe pharmacologique.*

Effets secondaires	Bêtabloquant	IEC	Inhibiteur calcique	Vasodilatateur périphérique
Bradycardie	X			
Toux sèche		X		
Œdème			X	X
Céphalées			X	X
Essoufflement	X			
Congestion nasale				X
Bouffées de chaleur			X	

5. *Non, l'héparine n'est pas administrable per os : c'est un polysaccharide détruit par les enzymes digestives.*
6. *Risque lorsque l'INR est de 5, le risque est hémorragique.*
7. *Signes cliniques d'un surdosage en antivitamine K : gingivorragies, épistaxis, hématomes.*

Chapitre 8 : Troubles sanguins

1. *L'érythropoïétine est synthétisée par b) le rein.*
2. *L'érythropoïétine permet a) la régénération des hématies.*
3. *a) Vrai. L'insuffisance rénale entraîne une diminution de synthèse de l'érythropoïétine.*
4. *Vrai. L'EPO est un produit dopant.*
5. *L'EPO entraîne a) une augmentation de l'hématocrite.*
6. *b) Faux. L'hémoglobine sanguine est moins élevée chez la femme que chez l'homme.*
7. *La carence martiale est responsable c) d'une anémie ferriprive.*
8. *L'anémie ferriprive est a) une anémie microcytaire.*
9. *La carence en fer peut être provoquée par a) les phytates et b) le thé.*
10. *Le fer est indispensable à a) la synthèse de l'hémoglobine.*
11. *Une anémie régénérative peut être provoquée par a) le paludisme et b) une hémorragie interne.*
12. *Une anémie hémolytique provoque a) un ictère, b) des urines foncées et c) une splénomégalie.*
13. *L'anémie de Biermer est due à c) une carence en vitamine B12.*

14. *Les signes cliniques généraux des anémies sont a) une asthénie, b) une dyspnée d'effort et c) une pâleur cutanéo-muqueuse.*

15. *a) Vrai. La vitamine C améliore l'absorption intestinale du fer.*

16. *Le Tardyferon® provoque a) des nausées, c) une constipation et d) une coloration noire des selles.*

17. *L'hémophilie est b) une affection héréditaire à transmission récessive liée au sexe.*

18. *L'hémophilie A est due à b) à un déficit en facteur VIII.*

19. *Caractères du syndrome hémorragique de l'hémophilie spontanée : a) spontané, b) présence d'hématomes, d) présence d'hémarthrose et e) présence de gingivorragies.*

20. *a) Vrai. Le diagnostic anténatal de l'hémophilie est possible.*

Chapitre 9 : Troubles respiratoires

1. *Mme O. souffre d'asthme.*

2. *Principaux mécanismes pathologiques de l'asthme : l'asthme est une affection inflammatoire qui se caractérise par une hyperréactivité bronchique en réponse à des facteurs irritants variés (ou à une allergie). Cette hyperréactivité bronchique contribue à diminuer le calibre des bronches. Le rétrécissement des bronches observé est dû à un spasme du muscle bronchique (bronchospasme) et à l'épaississement de la paroi de la bronche qui est le siège d'une inflammation.*

3. *Classe thérapeutique et DCI des spécialités.*

Spécialité	DCI	Classe pharmacothérapeutique
Singulair®	Montélukast	Antileucotriène
Serevent®	Salmétérol	Bronchodilatateur bêta-2 mimétique
Flixotide®	Fluticasone	AIS
Tavanic®	Lévofloxacine	Antibiotique, quinolone de deuxième génération, fluoroquinolone

4. *Intérêt de Flixotidine : c'est un anti-inflammatoire stéroïdien, donné en traitement de fond. Le traitement de fond est instauré pour lutter contre l'inflammation chronique des bronches. Il doit être maintenu suffisamment longtemps pour permettre de contrôler l'évolution de la maladie.*

5. *Les bêtabloquants sont contre-indiqués dans cette pathologie, même sous forme de collyre, parce qu'ils inhibent l'action bêta-adrénergique du nerf sympathique et favorisent le bronchospasme. La voie oculaire permet un passage systémique d'une partie de la drogue, donc entraîne les effets indésirables.*

6. *Ces produits sont administrés par voie pulmonaire car il s'agit d'une voie locale limitant le passage dans la circulation systémique. Il y a donc moins d'effets secondaires des bêtabloquants et des AIS.*

7. *Intérêt de la forme Diskus®-aérosol doseur : amélioration de l'observance. Avec la forme Diskus, il est inutile de coordonner la main et l'inspiration.*

8. *Le Flixotide Diskus® est un corticoïde, il y a donc risque de diminution locale (bucco-pharyngé) de l'immunité pouvant entraîner des surinfections locales (mycoses). Il faut conseiller à Mme O. de se rincer la bouche après chaque inhalation de ce produit. Les AIS peuvent également provoquer une raucité de la voix.*

9. *Un débitmètre de pointe est un appareil qui permet de mesurer le débit maximal atteint lors d'une expiration forcée débutée en inspiration maximale.*

10. *Séquence logique des opérations lors de l'utilisation d'un débitmètre de pointe : réponse E.*

E.	6	5	8	3	4	2	1	7

6. *Mettre le curseur au bas de l'échelle graduée.*
5. *Se tenir debout.*
8. *Prendre l'appareil horizontalement.*
3. *Inspirer à fond.*
4. *Mettre dans la bouche l'appareil.*
2. *Souffler d'un coup sec.*
1. *Recommencer trois fois à quelques instants d'intervalle.*
7. *Noter la valeur la plus élevée sur le carnet de surveillance journalière.*

11. *Autres conseils à donner lors de l'utilisation d'un DEP :*
    - *noter les valeurs matin et soir pour observer les variations du DEP ;*
    - *une diminution de plus de 20 % nécessite une réévaluation du traitement ;*
    - *les mesures doivent toujours être réalisées avec le même appareil ;*
    - *les valeurs les plus basses sont le matin et les plus élevées en fin d'après-midi ;*
    - *le DEP varie en fonction de l'âge, du sexe et de la taille.*

12. *Mme O. étant asthmatique, la sinusite aiguë peut exacerber son asthme. De plus, la sinusite présente des risques de complications potentiellement graves. Le Tavanic® qui lui a été prescrit est actif sur les germes responsables de sinusites et diffuse bien au niveau des sinus.*

13. *Vous refusez de lui délivrer du Padéryl® en automédication et lui expliquez que le Padéryl® est un antitussif toux sèche contenant de la codéine qui est contre-indiquée dans les toux sèches de l'asthmatique.*

14. *Vous pouvez lui conseiller le sirop Toplexil® car il s'agit d'un antitussif anti-H1 qui peut être délivré chez l'asthmatique.*

15. *Deux conseils à donner en délivrant le Toplexil® :*
    - *le Toplexil® a des propriétés anticholinergiques, donc des effets secondaires atropiniques ;*
    - *attention à la somnolence, la constipation, la sécheresse buccale, la rétention urinaire et la tachycardie.*

Chapitre 10 : Troubles digestifs

1. *Tableau complété.*

	Ulcère gastroduodénal	Gastrite	Œsophagite liée à un RGO
Type **de douleur**	Brûlure Crampe	Brûlure	Brûlure
Intensité	Variable	Variable	Modérée
Horaire	Douleur calmée par le repas Déclenchée deux à quatre heures après	Douleur déclenchée par un aliment ou le repas	Postprandiale
Durée	Quelques minutes à quelques heures	Quelques minutes à quelques heures	Quelques minutes à quelques heures
Périodicité	Oui	Plus ou moins	Oui
Irradiation	Dorsale	Non	Ascendante rétrosternale
Aggravation	Acidité, stress, épices	Acidité, stress, épices	Décubitus, antéflexion
Amélioration	Alimentation Lait et alcalins Antiacides antisécrétoires	Antiacides Anti-H2 Topiques gastriques	Antiacides Anti-H2 Topiques gastriques Prokinétiques

2. *Intérêt d'associer des antibiotiques aux antiulcéreux : la récidive de l'ulcère est souvent due à une cicatrisation incomplète. Cette non-cicatrisation est due à la présence d'un germe non pathogène et hôte de l'estomac, Helicobacter pylori. Les antibiotiques ont pour but son éradication.*

3. *Chez le sujet âgé, le choix d'un antiémétique se porte plutôt sur la dompéridone qui agit uniquement au niveau périphérique sur les récepteurs à la dopamine, tandis que le métoclopramide agit au niveau périphérique et central, entraînant des mouvements anormaux (signes extrapyramidaux). Le sujet âgé présente des signes d'hypofonctionnement dopaminergique qui seront aggravés par le métoclopramide.*

4. *Médicaments dont l'effet iatrogène est la constipation : opiacés, sels d'aluminium, inhibiteurs calciques, anticholinergiques, abus de laxatifs, colestyramine.*

5. *Tableau complété.*

Médicaments	Familles pharmacologiques (indiquez la lettre correspondante)
Diarsed®	B (ralentisseurs du transit)
Lansoÿl®	F (laxatifs lubrifiants)
Péridys®	E (médicaments prokinétiques)
Charbon®	H (absorbants)

Médicaments	Familles pharmacologiques (indiquez la lettre correspondante)
Sorbitol®	D (laxatifs osmotiques)
Tiorfan®	A (antisécrétoires intestinaux)
Smecta®	C (pansements intestinaux)
Maalox®	G (antiacides)

6. *Les bonnes réponses.*

1) La dompéridone est prokinétique a) antagoniste des récepteurs centraux à la dopamine.

2) Le Gaviscon® dans le RGO doit être pris b) après le repas.

3) Le Maalox® neutralise l'acidité gastrique. Pris avec l'aspirine, a) il retarde son absorption.

4) b) Faux. L'action du Mopral® n'est pas comparable à celle du Maalox®.

5) La cimétidine est b) un inhibiteur enzymatique hépatique.

6) Le vomissement est commandé par a) la sérotonine, b) l'histamine et c) la dopamine.

7) La diarrhée est responsable a) d'une fuite d'électrolyte et c) d'une déshydratation.

8) b) Faux. Le lopéramide ne peut être administré dans tous les types de diarrhée.

9) a) Vrai. La constipation terminale nécessite plutôt des laxatifs locaux.

10) Il est déconseillé à un patient sous digoxine de prendre c) des laxatifs stimulants.

Chapitre 11 : Troubles métaboliques

1. *Ordonnance de Mme. R.*

a) Les spécialités prescrites (Daonil®, Glucor®, Tahor®, Ezetrol®) doivent traiter un diabète de type 2 et une hypercholestérolémie.

b) Tableau complété.

Spécialités	DCI	Classe pharmacologique	Un effet secondaire fréquent
Daonil®	Glibenclamide	Sulfamide hypoglycémiant	Hypoglycémie
Glucor®	Acarbose	Inhibiteur des alpha-glucosidases	Diarrhées
Tahor®	Atorvastatine	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase	Crampes musculaires
Ezetrol®	Ezitimibe	Hypolipémiant Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	Diarrhées

c) Conseil : le Daonil® est responsable d'hypoglycémie, le comprimé doit donc être pris au moment d'un repas suffisamment riche en hydrate de carbone.

d) Spécialités et mode d'action :

a) Maxepa®	4. Contient des acides gras insaturés
b) Lipanthyl®	2. Hypocholestérolémiant
c) Questran®	3. Capte le cholestérol dans la bile et l'élimine dans les selles
d) Novonorm®	1. Insulinosécréteur

2. *Vrai ou faux.*

a) Vrai. L'hémoglobine glyquée est le reflet des hyperglycémies des huit semaines précédant le prélèvement sanguin.

b) Vrai. La pharmacocinétique des insulines varie en fonction de la dose, du site d'injection et de l'activité physique.

c) Faux. Le diabète entraîne des complications neuropathiques.

d) Faux. Il n'est pas possible d'associer fibrate et statine.

3. *Tableau complété.*

Nom	Vitamine	Rôle	Citez une source alimentaire
Ménaquinone	**K**	**Coagulation sanguine**	**Foie, légumes verts, choux**
Acide folique	B9	**Antianémie**	**Levure de bière, germe de blé**
Cobalamine	**B12**	**Érythropoïèse, système nerveux central**	**Foie, rognons, poissons**
Calciférol	D	**Absorption et fixation osseuse du calcium**	**Huile de poisson**

Chapitre 12 : Troubles urologiques

1. *L'insuffisant rénal a une capacité d'épuration du sang diminuée, donc il y a un risque de surdosage avec certains médicaments et apparitions d'effets secondaires toxiques. Il faut alors diminuer les posologies.*

2. *Patiente atteinte d'une infection urinaire basse.*

a) Il s'agit d'une cystite.

b) Germes pathogènes responsables de cette infection : Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterobacter. Plus rarement : Staphylococcus, Streptococcus.

c) Définition des symptômes constatés :

- *dysurie : miction douloureuse ou difficile, difficulté à uriner ;*

- *pollakiurie : envie impérieuse (fréquente) d'uriner en petite quantité ;*
- *hématurie : présence de sang dans les urines.*

3. *Conseils à donner à un patient atteint d'une infection urinaire basse :*
- *boire abondamment (1,5 l/jour) ;*
- *les mictions doivent être complètes et régulières. Ne pas se retenir ;*
- *respecter une hygiène rigoureuse :*
  - *éviter le port de vêtements trop serrés et de sous-vêtements synthétiques ;*
  - *effectuer une fois par jour une toilette intime au savon et à l'eau ;*
  - *acidifier les urines en consommant tomates, citrons, pamplemousses ;*
  - *éviter la consommation de vin blanc, d'épices ;*
  - *attention aux sports type équitation, moto, vélo, etc. ;*
  - *ne pas laisser s'installer une constipation et combattre la diarrhée afin de ne pas propager de germes.*

4. *Principales complications d'une infection urinaire mal ou non traitée : pyélonéphrite aiguë, septicémie.*

5. *Réponses aux questions.*

1) *L'insuffisance rénale est définie par b) une clairance à la créatinine inférieure à 60 mL/min.*
2) *L'insuffisance rénale est une atteinte a) de la filtration glomérulaire.*
3) *Chez l'insuffisant rénal, il faut un régime a) pauvre en sodium.*
4) *Le diabète insipide est dû à c) une insuffisance de sécrétion d'ADH.*
5) *En cas de lithiase urinaire, b) il faut arrêter de boire.*
6) *L'énurésie est traitée par a) la desmopressine et b) les antidépresseurs imipraminiques.*
7) *L'adénome prostatique est a) une tumeur bénigne de la prostate.*
8) *Le dosage des PSA est spécifique b) du carcinome prostatique.*
9) *Les complications de l'adénome prostatique sont a) les infections urinaires et c) une rétention aiguë.*
10) *Un patient présentant un adénome prostatique peut b) prendre des sympatholytiques.*

Chapitre 13 : Troubles des glandes endocrines

1. *Signes cliniques de l'impact de l'hyperthyroïdie sur différentes fonctions de l'organisme.*

a) *Action sur le système nerveux : nervosité, irritabilité, anxiété, insomnie, hyperémotivité, excitabilité et agressivité.*

b) *Action sur le cœur : tachycardie constante et aggravée par l'effort (rythme sinusal parfois associé à une dyspnée d'effort), accélération du rythme cardiaque, HTA, palpitations, tremblements.*

c) *Action sur la thermogenèse : sensations de chaleur, bouffées de chaleur, sueurs, soif, hyperthermie, peau chaude et moite (moiteur cutanée).*

d) Action sur le tube digestif : diarrhées (perturbation du transit, diarrhée motrice).

e) Action sur le muscle : myasthénie, fonte musculaire, faiblesse musculaire, perte de poids, amaigrissement rapide avec conservation de l'appétit.

f) Action sur la thyroïde : goitre diffus et homogène, peu volumineux, de caractère battant, frémissant à la palpation avec un souffle systolo-diastolique à l'auscultation si maladie de Basedow.

g) Action sur les yeux : irritation des globes oculaires, exophtalmie présente dans un tiers des cas. Elle est asymétrique et donne au patient un regard « tragique ». Elle n'est pas spécifique de la maladie mais est due à un œdème des muscles rétro-orbitaires qui poussent en avant le globe oculaire, faisant apparaître le limbe sus- et sous-cornée.

2. *Hormone traitée par le Parlodel® : la prolactine.*

3. *Les bonnes réponses.*

1) La ménopause est un phénomène physiologique c) défini après douze mois d'aménorrhée.

2) Les signes de la ménopause sont a) des sueurs nocturnes, b) des bouffées de chaleur, c) une sécheresse vaginale et d) une perte osseuse.

3) Les dosages hormonaux présentent a) une chute des estrogènes.

4) Le THS de la ménopause est recommandé b) uniquement chez les femmes présentant des signes climatères.

5) La prise d'estrogènes a) permet de réduire les bouffées de chaleur, b) intervient par voie orale, nasale, vaginale, transdermique.

6) Sous THS, les signes de surdosage estrogénique sont a) une tension des seins, b) une sensation de gonflement, d) des œdèmes.

7) Le THS est utilisé avec précaution a) chez la femme tabagique, b) chez la femme diabétique.

8) Le THS nécessite un suivi régulier a) des seins, b) du poids corporel, d) de la glycémie.

9) Le THS prévient a) l'ostéoporose.

10) Les phytoestrogènes peuvent être conseillés c) pour diminuer les bouffées de chaleur.

Chapitre 14 : Gynécologie, obstétrique

1. *Les bonnes réponses.*

1) Un contraceptif dont l'indice de Pearl se situe entre 0 et 0,4 est de c) de très bonne efficacité.

2) L'anneau vaginal contraceptif (Nuvaring®) doit être remplacé b) tous les mois.

3) L'implant sous-cutané (Implanon®) est mis en place a) sous anesthésie locale.

4) En post-partum, *les contraceptifs pouvant être utilisés à partir du septième jour suivant l'accouchement sont a) les microprogestatifs.*

5) a) Vrai. Le millepertuis est déconseillé chez la femme sous contraceptif oral.

6) b) Faux. Il n'est pas moins dangereux d'oublier sa pilule en début de cycle qu'au milieu de la plaquette.
7) La pilule estroprogestative est déconseillée a) chez les femmes qui fument et c) chez les femmes diabétiques.
8) Le délai d'oubli d'une pilule progestative est de b) trois heures.
9) b) Faux. Le Norlevo® n'assure pas une contraception efficace jusqu'aux prochaines règles.
10) b) Faux. L'efficacité du Norlevo® n'est pas de 95 % jusqu'à 72 heures après le rapport sexuel.

2. *Modalités de prescription et de délivrance des médicaments utilisés dans l'IVG médicamenteuse.*

Prescription

a) Vrai. Pour pouvoir réaliser ces IVG, les médecins de ville doivent justifier d'une expérience professionnelle adaptée (soit par une qualification universitaire en gynécologie médicale ou en gynéco-obstétrique, soit par une pratique régulière des IVG médicamenteuses dans un établissement de santé).
b) Vrai. Les IVG en ville doivent être effectuées par des médecins de ville jusqu'à 49ᵉ jour d'aménorrhée, soit jusqu'à la fin de la cinquième semaine de grossesse.
c) Vrai. Elles sont soumises à une déclaration obligatoire par le médecin.
d) Vrai. Une lettre de consentement doit être rédigée par la patiente, attestant qu'elle a été totalement informée de la méthode et des risques (le médecin s'engage à conserver le dossier médical de la patiente et son consentement écrit).

Délivrance

e) Les spécialités nécessaires à la réalisation de l'IVG (Mifégyne® et Gymiso®).
f) Vrai. Elles sont dispensées à l'officine exclusivement aux médecins ayant passé une convention avec un établissement de santé autorisé à pratiquer des IVG.
g) Faux. Elles ne peuvent être vendues à des médecins n'ayant pas conclu de convention ou à des particuliers.
h) Vrai. C'est le médecin de ville qui se procurera Mifégyne® (3 cp à 200 mg) et Gymiso® (2 cp à 200 µg) auprès d'une officine de ville, à titre de « commande à usage professionnel »
i) Vrai. Lors de la délivrance, il faut s'assurer que l'ordonnance comporte bien a) le nom, la qualité, le numéro d'inscription à l'Ordre, l'adresse et la signature du praticien, b) la date, c) le nom des médicaments et le nombre de boîtes souhaité, d) la mention « Pour usage professionnel » et e) le nom de l'établissement de santé avec lequel le médecin a conclu une convention, ainsi que la date de signature de cette convention.

Chapitre 15 : Sphère ORL, ophtalmologie, dermatologie

1. *Tableau complété (glaucome chronique).*

Spécialité-DCI	Classe pharmacologique	Mécanisme d'action
Timolol	Bêtabloquant	Diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse
Brinzolamide	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique	Diminution de la sécrétion de l'humeur aqueuse
Latanoprost	Analogue des prostaglandines	Augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse
Pilocarpine	Parasympathomimétique	Augmentation de l'écoulement de l'humeur aqueuse (myotique)

2. *Les bonnes réponses.*

1) *La myopie est a) un excès de convergence des milieux transparents.*
2) *La presbytie est b) une perte de la vision de près.*
3) *La cataracte est favorisée par a) le soleil et b) le tabac.*
4) *L'épiphora est a) une sécrétion de larmes.*
5) *La DMLA est b) une atteinte de la rétine et c) une atteinte de la macula.*
6) *L'épistaxis est c) une hémorragie nasale.*
7) *a) Vrai. Les collutoires contenant des anesthésiques sont à l'origine de fausse route.*
8) *L'équilibre est assuré par c) l'oreille interne.*
9) *Dans le cas du pied d'athlète, les lésions débutent au niveau c) des espaces interdigitaux.*
10) *Le pityriasis versicolor est provoqué par a) une levure.*
11) *Le Locéryl® doit être appliqué b) une à deux fois par semaine.*
12) *Les affections pouvant être attribuées à Candida albicans sont a) un muguet et b) une perlèche.*
13) *b) Faux. Le psoriasis n'est pas contagieux.*
14) *b) Faux. L'urticaire n'est pas toujours une réaction allergique.*
15) *a) Vrai. Les verrues sont transmissibles par contact direct.*

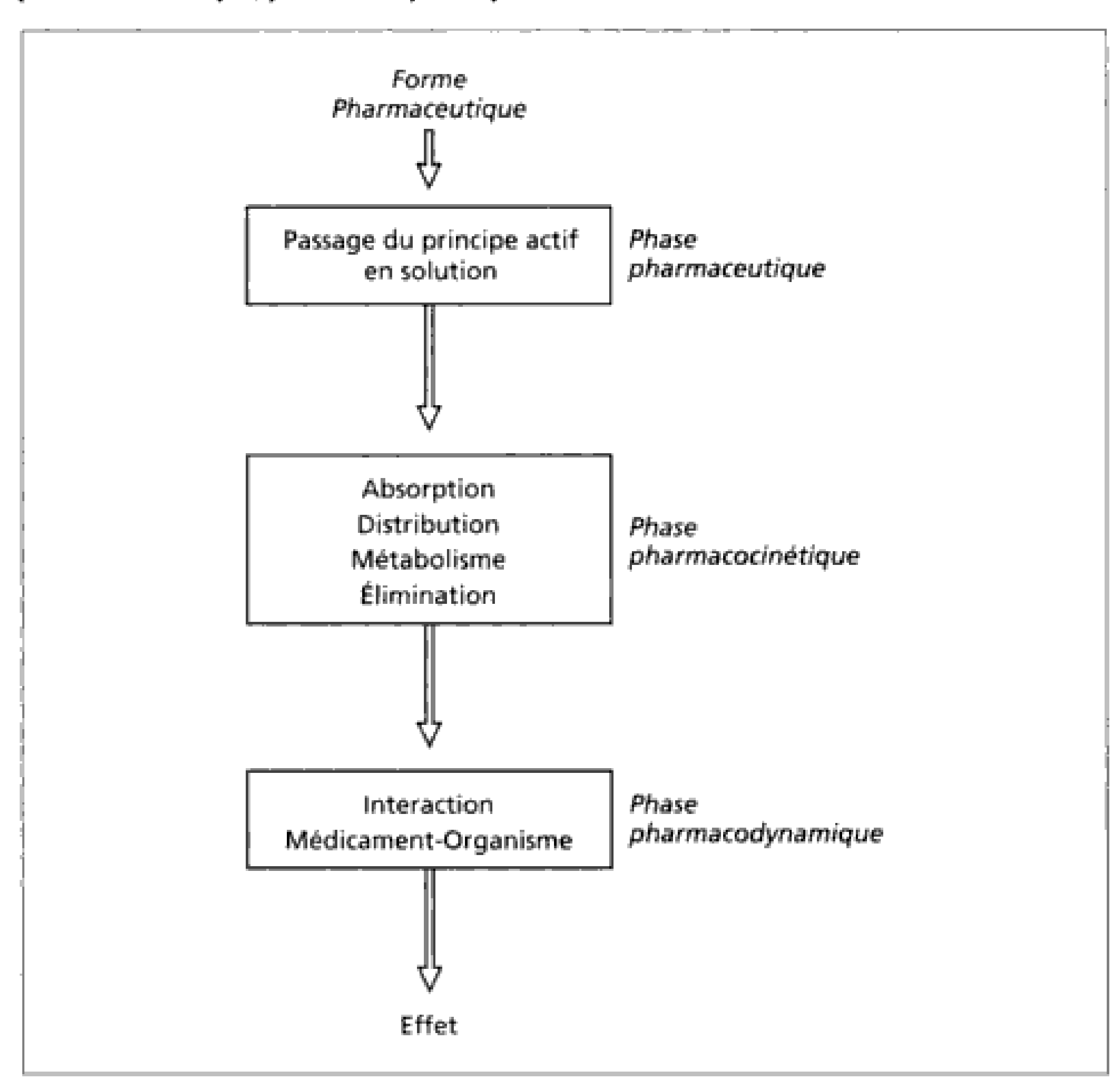
Pharmacologie générale

CHAPITRE 1
Introduction

L'objectif de la pharmacologie est d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme depuis son administration jusqu'à son effet thérapeutique, puis son élimination.

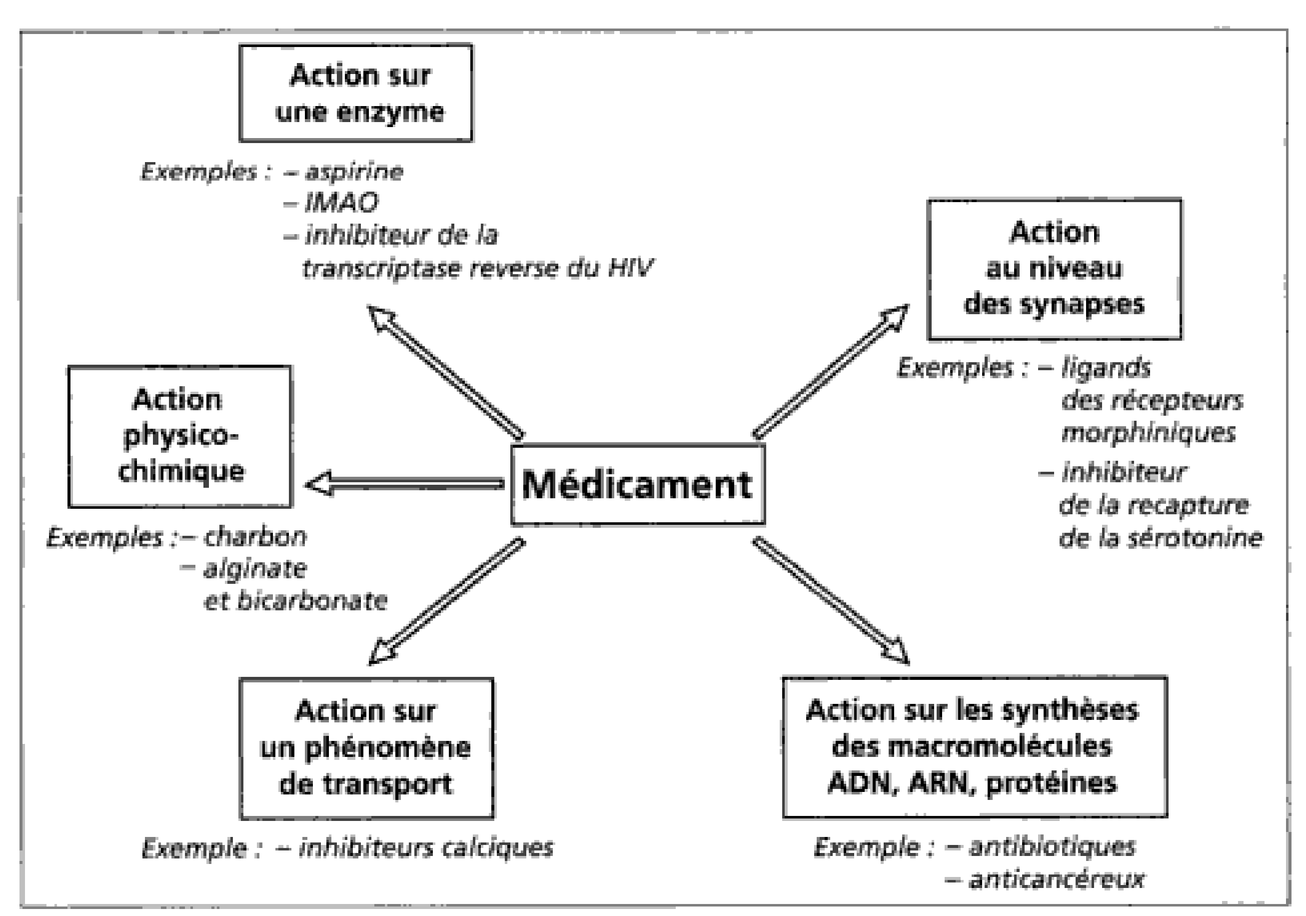
L'étude de la pharmacologie comprend trois phases :

Fig. 1. **Les trois grandes phases de la pharmacologie : pharmaceutique, pharmacocinétique, pharmacodynamique.**



- la *phase pharmaceutique* ou *phase galénique* correspond à l'étude des voies d'administration et de la libération du principe actif de sa forme galénique ;
- la *phase pharmacocinétique* correspond à l'étude du sort du médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre étapes :
  - l'absorption : processus par lequel le médicament passe de son site d'application à la circulation générale ;
  - la distribution : processus de répartition du principe actif dans les différents tissus et organes de l'organisme. Le cheminement se fait par l'intermédiaire de la circulation sanguine selon deux étapes : la distribution plasmatique ou transport plasmatique et la distribution tissulaire ;
  - le métabolisme : transformations biochimiques réalisées par l'organisme dans le but de faciliter l'élimination du principe actif ;
  - l'élimination : processus aboutissant à la sortie de l'organisme du médicament et de ses métabolites ;
- la *phase pharmacodynamique* : c'est l'étude des mécanismes d'action des principes actifs sur l'organisme. Elle permet de définir la cible du médicament, c'est-à-dire le lieu d'action dans l'organisme pour provoquer l'effet thérapeutique recherché. Les principes actifs agissent par deux grands moyens possibles :
  - médicaments à actions non spécifiques (action physique ou chimique) ;
  - médicaments à actions spécifiques (interaction avec une macromolécule protéique sur laquelle le principe actif se lie).

Fig. 2. **Les différentes actions spécifiques et non spécifiques des principes actifs.**



Dans ce chapitre, nous allons étudier les trois phases galénique, pharmacocinétique et pharmacodynamique. Pour compléter, des interactions médicamenteuses sont présentées et étudiées sous forme d'applications pratiques.

Nous avons choisi de procéder à partir d'extraits de monographies du Vidal®, livre de référence en officine. Nous analyserons dans un premier temps le vocabulaire qui définit les paragraphes de ces monographies puis l'ensemble des éléments indispensables à la compréhension de la pharmacologie.

Phase pharmaceutique et phase pharmacocinétique : Josir® LP, tamsulosine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Josir® LP, tamsulosine.

▹ ***Indications***

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

▹ ***Pharmacocinétique***

Les microgranules contenus dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine libèrent le principe actif de façon progressive et programmée.

Cette propriété permet de maintenir à l'équilibre des taux plasmatiques efficaces pendant tout le nycthémère, autorisant ainsi la prise unique d'une gélule par 24 heures.

Absorption

Le chlorhydrate de tamsulosine est rapidement et totalement absorbé (99 %) au niveau du tractus intestinal.

Après administration d'une dose unique au moment d'un repas standard, le Cmax est atteint six heures après la prise. Après administrations réitérées, l'état d'équilibre plasmatique est atteint au cinquième jour.

Distribution

Chez l'homme, le chlorhydrate de tamsulosine est presque totalement lié aux protéines plasmatiques et a donc un faible volume de distribution (environ 0,2 l/kg).

Biotransformation

L'effet de premier passage du chlorhydrate de tamsulosine est faible ; la molécule est présente en grande quantité dans le plasma sous forme inchangée et est métabolisée lentement au niveau du foie. Aucun des métabolites obtenus n'est plus actif ou plus toxique que la molécule initiale.

Élimination

Le chlorhydrate de tamsulosine et ses métabolites sont principalement éliminés dans les urines.

Environ 9 % de la dose absorbée sont excrétés sous forme inchangée.

■ Questions

1. À quelle phase pharmacologique fait référence la phrase suivante : « Les microgranules contenus dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine libèrent le principe actif de façon progressive et programmée » ?

2. Quelle est la définition des quatre termes suivants :

a) absorption : quels sont les facteurs qui règlent le passage des médicaments dans le compartiment sanguin ; précisez les principaux modes de transport à travers les membranes ;

b) distribution : distribution plasmatique, distribution tissulaire, forme libre, forme liée, volume de distribution ;
c) biotransformations ;
d) élimination : citez les différentes voies d'élimination principales et secondaires ; qu'est-ce que la clairance ?

3. **Citez les facteurs qui influencent l'absorption.**
4. **Citez les facteurs qui influencent la distribution ; que sont un inducteur enzymatique et un inhibiteur enzymatique ?**
5. **Citez les facteurs qui influencent les biotransformations.**
6. **Citez les facteurs qui influencent l'élimination.**

Réponses

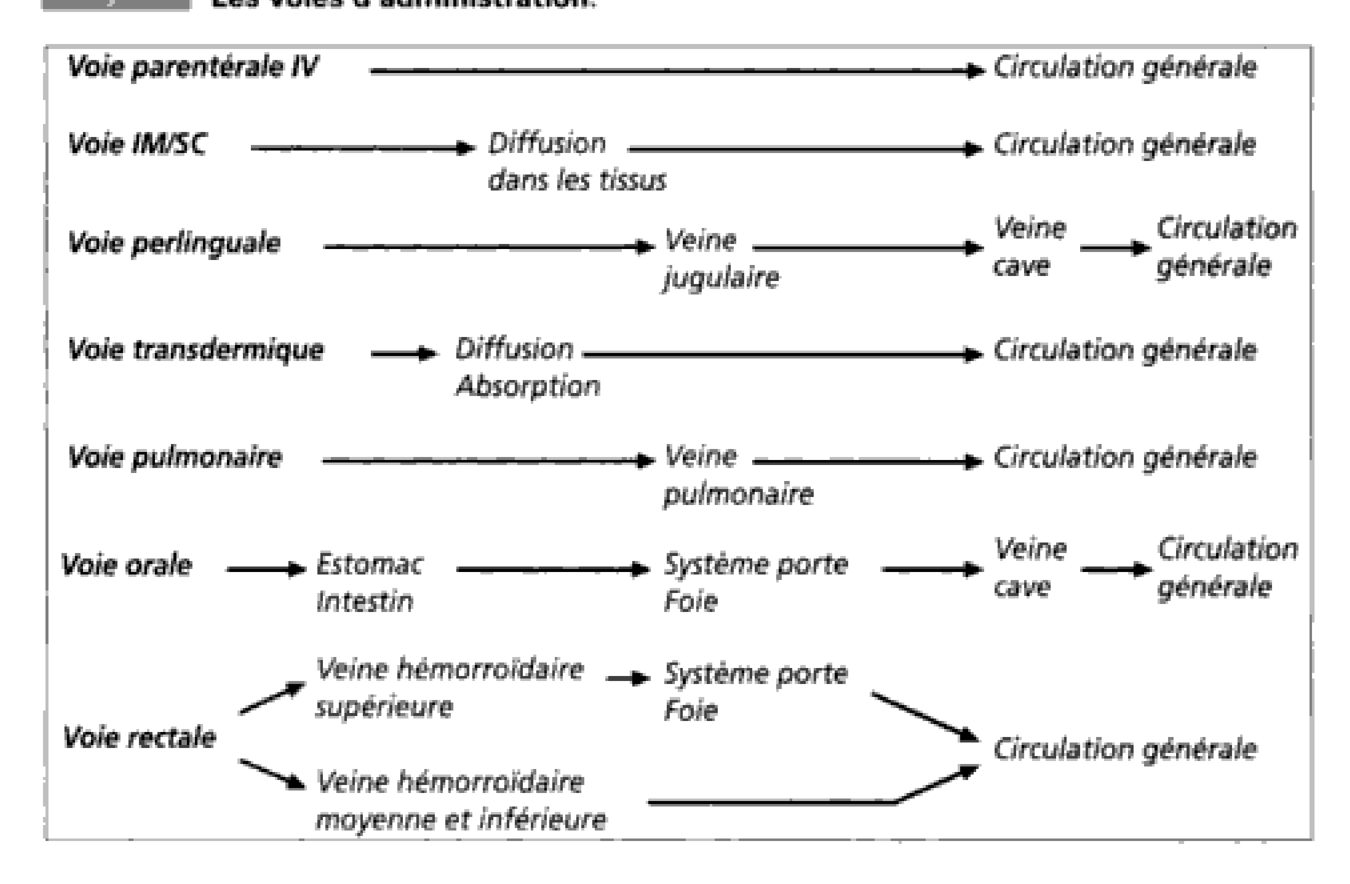
1. **Phase pharmacologique**

Lorsqu'il est question de « microgranules contenus dans la gélule de chlorhydrate de tamsulosine [qui] libèrent le principe actif de façon progressive et programmée », il est fait référence à la phase pharmaceutique ou galénique. Cette phase permet la libération du principe actif de sa forme galénique. Pour être utilisé par l'organisme, le principe actif doit passer en solution. Deux facteurs règlent son passage en solution :

- le délitement de la forme pharmaceutique ;
- la solubilité du principe actif.

Avant de parvenir à son site d'action, un principe actif peut subir des transformations, principalement lors de son passage par le tube digestif et le foie. Il faut connaître le cheminement d'une drogue en fonction de sa voie d'administration. Ces voies sont rappelées figure 3.

Fig. 3. **Les voies d'administration.**



2. Étapes de la phase pharmacocinétique

a) Absorption ou résorption : processus par lequel le médicament passe de son site d'application à la circulation générale.

- Facteurs de passage
  Deux facteurs règlent le passage des médicaments dans le sang :
  – la structure particulière de la membrane plasmique : cette bicouche phospholipidique laisse passer les molécules lipophiles. La membrane est interrompue par des pores permettant des échanges. Elle contient également des protéines qui peuvent servir de transporteurs ;
  – les caractéristiques physico-chimiques du médicament : hydrophile, il pénètre par les pores ; lipophile, il peut franchir librement la membrane ; ionisable, cela augmente son caractère hydrophile.
- Modes de transport à travers les membranes
  Quatre modes de transport principaux des substances sont utilisés :
  – le transport actif ;
  – le transport passif ;
  – le transport facilité ;
  – le transport vésiculaire.

Mode de transport	Diffusion passive	Transport actif	Transport facilité
Gradient	Dans le sens du gradient Loi de Fick	Contre le sens du gradient	Dans le sens du gradient Loi de Fick
Nécessité de l'énergie	Non	Oui	Non
Nécessité d'un transporteur	Non	Oui	Oui
Saturable et spécifique	Non	Oui	Oui

Résumé des principales caractéristiques des modes de transport des substances à travers les membranes.

Tab. 1. **Modes de transport.**

b) Distribution : processus de répartition du principe actif dans les différents tissus et organes de l'organisme. Le sang assure le cheminement du principe actif vers l'organe cible. Il y a deux phases de distribution :

- le transport ou distribution plasmatique : la plupart des principes actifs se trouvent à l'état dissous dans le plasma. Ils sont dits « sous forme libre ». Mais une partie se fixe aux protéines plasmatiques présentes en grande quantité dans le plasma. On dit qu'ils sont « sous forme liée ». Seuls les médicaments sous forme libre ont la possibilité de quitter le compartiment sanguin ;
- la distribution tissulaire : elle correspond au passage des principes actifs du compartiment sanguin aux différents organes.

En fonction de la capacité d'un principe actif à diffuser dans l'ensemble de l'organisme, on définit un volume de distribution (Vd). Plus ce volume est élevé, plus la drogue se distribue dans les tissus.

Trois facteurs déterminent la répartition d'un principe actif dans l'organisme :

- les propriétés physico-chimiques d'un médicament ;
- l'importance de l'irrigation sanguine des organes ;
- la fixation aux protéines plasmatiques.

c) Biotransformation ou métabolisme : ensemble des réactions de l'organisme ayant pour but d'augmenter l'hydrophilie de la substance afin de faciliter son élimination. La drogue est transformée en métabolites.

Le tube digestif et le foie sont les principaux acteurs du métabolisme.

d) Élimination : il s'agit d'un processus aboutissant à la sortie de l'organisme du principe actif et de ses métabolites. L'élimination est mesurée par la clairance.

- Voies principales d'élimination
  - L'élimination rénale : voie de prédilection.
  - L'élimination hépatique : les métabolites formés peuvent être éliminés par les reins ou sécrétés activement dans la bile et éliminés par les selles.
- Voies secondaires d'élimination
  - L'élimination pulmonaire.
  - L'élimination par la sueur.
  - L'élimination par les phanères.
  - L'élimination par la salive.
  - L'élimination par les larmes.
  - L'élimination, parfois, par le lait maternel (non recherchée).
- Clairance

  La clairance caractérise la capacité de l'organisme à éliminer une substance. Elle correspond au volume plasmatique totalement épuré d'une substance par unité de temps. Elle s'exprime en mL/min ou L/h. Elle peut se calculer pour chaque organe, mais, classiquement, les reins étant une des voies principales d'élimination, la clairance rénale est la plus étudiée. Pour apprécier la capacité rénale, on mesure la clairance à la créatinine. Sa concentration urinaire ne dépend que de la filtration glomérulaire, elle est donc un reflet de l'activité rénale (valeur usuelle 80 mL/min). Toute baisse de cette valeur traduit une insuffisance rénale et nécessite des adaptations de posologie (lorsque l'élimination rénale d'un principe actif est ralentie, le risque encouru est le surdosage).

3. Facteurs influençant l'absorption

- Interactions physico-chimiques entre le principe actif est une autre molécule (médicament ou aliment).
- Compétition pour le même site d'absorption.
- Vidange gastrique plus ou moins rapide.
- Modification du pH gastrique qui peut faire varier l'état d'ionisation d'une molécule.
- Modification du flux sanguin intestinal.
- Solubilisation dans une huile non résorbable.
- Âge.

4. Facteurs influençant la distribution

- Compétition pour le même site de fixation plasmatique : c'est la substance qui a la plus grande affinité pour une protéine plasmatique qui se fixe en priorité. Elle peut déplacer une molécule déjà fixée. Les conséquences thérapeutiques apparaissent quand un médicament est fixé à plus de 80 % sur les protéines plasmatiques. Ce phénomène est à l'origine d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

- Modification du taux de protéines plasmatiques : il est nécessaire d'adapter les posologies en cas d'hypoprotéinémie ou d'hyperprotéinémie.
- Modification de la vascularisation.
- Facteurs individuels : âge, poids, état physiologique, surface corporelle, etc. justifient une adaptation de posologie.

5. Facteurs influençant la biotransformation

- Modifications du fonctionnement des enzymes métaboliques
  - Facteurs génétiques : en fonction du patrimoine génétique, le fonctionnement enzymatique varie. Par exemple, il existe des acétyleurs lents et des acétyleurs rapides, ce qui modifie la vitesse d'élimination de certains médicaments (ex. : la rifampicine).
  - Médicaments : certains médicaments modifient le fonctionnement des enzymes hépatiques (essentiellement des cytochromes P-450). Ils agissent en provoquant une induction enzymatique ou une inhibition enzymatique.
    - Inducteur enzymatique : les inducteurs enzymatiques favorisent la synthèse des enzymes, ce qui provoque une accélération du métabolisme et diminue l'efficacité des traitements métabolisés par cette voie. Le risque est le sous-dosage. Ce phénomène est progressif et perdure quelques jours après l'arrêt du médicament inducteur.
    - Inhibiteur enzymatique : les inhibiteurs enzymatiques se fixent sur les enzymes et empêchent leur action. Ils augmentent la concentration plasmatique et le temps de séjour dans l'organisme des médicaments métabolisés par cette voie. Le risque est le surdosage. Ce phénomène est d'installation immédiate.

Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.
La liste de ces médicaments est régulièrement remise à jour sur le site de l'Afssaps.

- Modifications dues à des facteurs individuels
  - Âge.
  - Pathologies : en cas d'insuffisance hépatique, le médicament est métabolisé plus lentement, ce qui ralentit son élimination. Pour éviter un surdosage, il faut diminuer la posologie. En cas d'alcoolisme, il s'installe une induction enzymatique, les médicaments sont métabolisés plus vite, le risque est celui d'une concentration plasmatique en dessous du seuil d'efficacité. Pour éviter un sous-dosage, il faut augmenter la posologie.

6. Facteurs influençant l'élimination

- Variation du pH urinaire (modifie l'ionisation des molécules).
- Élimination compétitive (utilisation d'un même transporteur).
- Facteurs individuels (pathologies, âge, grossesse, etc.). Il faut adapter les doses en cas d'insuffisance rénale car l'élimination du principe actif est alors ralentie : il reste en plus grande quantité dans l'organisme, le risque est donc le surdosage. Afin de mesurer la capacité rénale, deux examens biologiques sont effectués : la clairance rénale de la créatinine et la présence d'une protéinurie (signes d'une insuffisance).

Biodisponibilité et métabolisme : Aspirine pH8®, acide acétylsalicylique

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® : Aspirine pH8®, acide acétylsalicylique.

▹ ***Pharmacocinétique***

Absorption

Les pics plasmatiques sont atteints en deux à trois heures.

La biodisponibilité de l'acide acétylsalicylique varie selon les doses : elle est d'environ 60 % pour les doses < 500 mg et 90 % pour les doses > 1 g en raison de la saturation de l'hydrolyse hépatique. L'acide acétylsalicylique subit une hydrolyse rapide donnant de l'acide salicylique (métabolite également actif).

Distribution

L'acide acétylsalicylique et l'acide salicylique diffusent rapidement dans tous les tissus.

L'acide salicylique est en grande partie lié aux protéines du plasma (à 90 %). La demi-vie plasmatique est de quinze à vingt minutes pour l'acide acétylsalicylique et de deux à quatre heures pour l'acide salicylique.

Métabolisme-excrétion

L'acide acétylsalicylique est fortement métabolisé au niveau hépatique. Il est excrété principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique et de conjugué glucuronide [...].

■ Questions

7. **Représentez à l'aide d'un graphique la concentration plasmatique de l'aspirine en fonction du temps en cas de prise unique. Indiquez sur ce graphique les éléments suivants : pic plasmatique, seuil thérapeutique, seuil toxique, intervalle thérapeutique.**
8. **Qu'est-ce que la biodisponibilité ? Pourquoi est-ce une valeur importante à connaître ?**
9. **Qu'est-ce qu'un métabolite ? Quelles sont les différentes réactions subies par les médicaments au niveau hépatique ?**
10. **Qu'entend-on par « premier passage hépatique » ?**

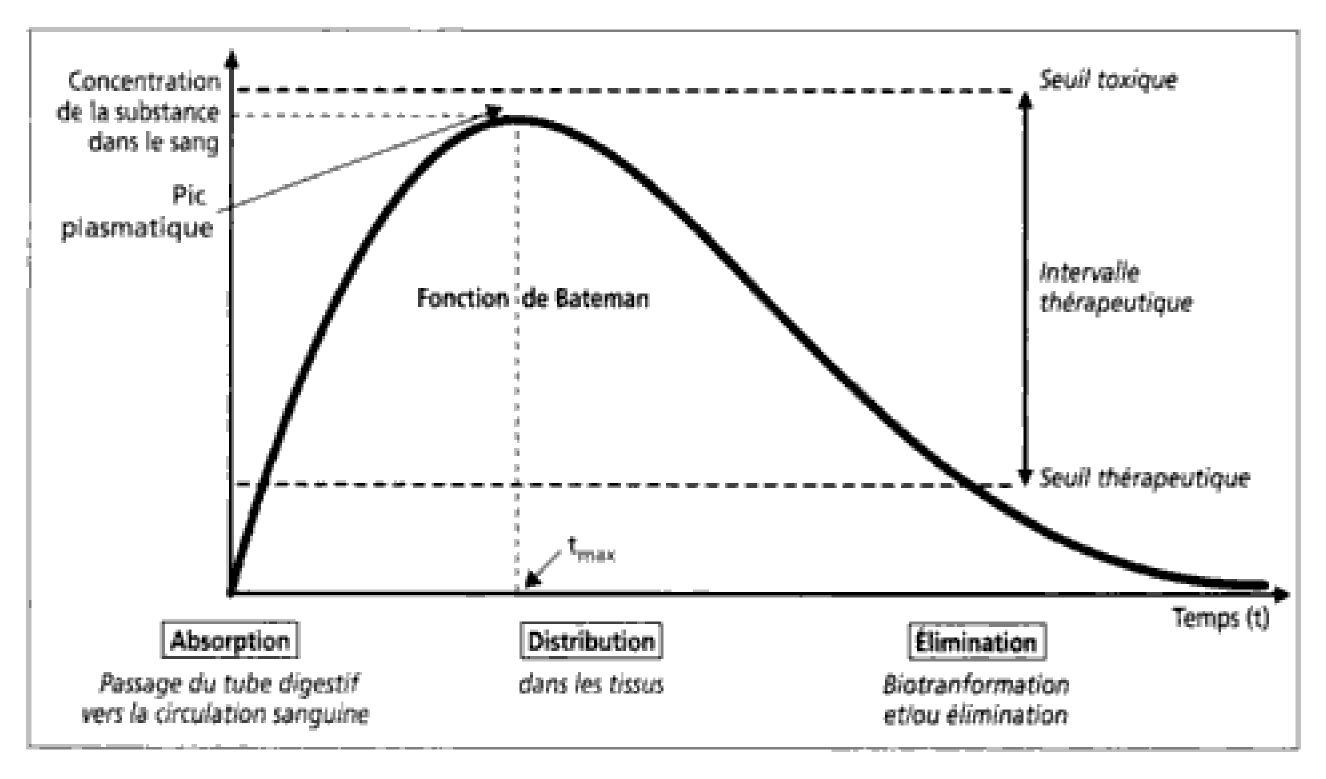
■ Réponses

7. **Concentration plasmatique de l'aspirine**

La concentration plasmatique d'un médicament à l'instant T est la résultante des quatre phases pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme, élimination.

Ces quatre processus se chevauchent dans le temps. On établit une courbe correspondant à l'évolution de la concentration plasmatique du principe actif en fonction du temps : la fonction de Bateman.

Fig. 4. **Fonction de Bateman.**



Cinétique plasmatique d'un principe actif administré par voie orale.

Sur cette courbe, on peut définir plusieurs éléments essentiels :

- le pic plasmatique : il correspond à la concentration plasmatique maximale atteinte par le principe actif. Il est atteint quand la quantité absorbée par unité de temps est égale à celle éliminée (par distribution dans les tissus, par élimination ou par biotransformations) ;
- le t_{max} : temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique ;
- le seuil thérapeutique en dessous duquel aucune action thérapeutique n'est constatée ;
- le seuil toxique au-dessus duquel les effets néfastes pour l'organisme apparaissent ;
- l'intervalle thérapeutique ou marge thérapeutique : zone dans laquelle les effets thérapeutiques sont obtenus sans toxicité pour l'organisme.

8. Biodisponibilité

- Définition : la biodisponibilité est une caractéristique d'un médicament administré à un organisme exprimant simultanément la quantité de principe actif libérée dans la circulation générale à partir de la forme galénique administrée et la vitesse de mise à disposition. On détermine cette biodisponibilité à partir de la fonction de Bateman :
  - la quantité de médicament qui atteint la circulation générale est calculée en mesurant la surface sous la courbe (AUC ou area under curve) ;
  - la vitesse de mise à disposition est calculée à l'aide du pic plasmatique et du t_{max}.

  La biodisponibilité est de 100 % lorsqu'on administre le principe actif directement dans le sang (voies intraveineuse ou intra-artérielle) car le pic plasmatique est alors obtenu au temps To (au moment de l'injection, 100 % du principe actif est dans la circulation générale).

Pour toutes les autres voies d'administration, une perte de produit aura lieu avant d'atteindre la circulation générale :
- perte de produit à chaque passage d'une membrane biologique (épithélium intestinal, peau, muscle, etc.) ;
- perte de produit par le métabolisme principalement au niveau du tube digestif (action des sucs digestifs et de la flore intestinale) et du foie (le principe actif pris par voie orale pénètre dans le sang par la veine porte et subit le métabolisme hépatique avant d'être distribué à l'ensemble de l'organisme). Le principe actif subit ce qu'on nomme le « premier passage hépatique » qui correspond à une perte significative de produit utilisable par l'organisme.

• Valeur de la biodisponibilité : il est impératif de connaître la biodisponibilité d'un médicament pour établir sa posologie :
- quantité à administrer ;
- voie d'administration ;
- fréquence des prises ;
- durée du traitement.

9. Métabolite

Le métabolisme ou biotransformation a pour objectif de faciliter l'élimination des produits et des médicaments.

Les deux principaux organes du métabolisme sont le tube digestif et le foie.

• Définition : l'ensemble des bioréactions aboutit à la formation d'un nouveau produit : le métabolite.
Trois types de métabolite peuvent apparaître :
- métabolite actif, il conserve une activité pharmacologique ;
- métabolite inactif, il n'a pas d'effet thérapeutique ;
- métabolite toxique, il présente une toxicité envers l'organisme.

• Réactions du métabolisme hépatique : elles sont de deux types :
- réactions de phase I : réaction permettant la formation d'un composé plus hydrophile, ce qui favorise l'élimination rénale. Ces réactions sont des hydrolyses (cas de l'aspirine), des oxydations ou des réductions ;
- réactions de phase II : réaction permettant la formation d'un composé conjugué éliminé par l'urine ou par sécrétion biliaire. L'addition d'un groupement conjugué permet également d'augmenter le caractère hydrophile du métabolite. La conjugaison peut permettre d'ajouter un groupement méthyle, un groupement acétyle, sulfate ou, comme pour l'aspirine, un acide glucuronique (glucuroconjugaison, conjugaison la plus fréquente).

L'acide acétylsalicylique subit une réaction de phase I (hydrolyse) conduisant à la formation d'un métabolite actif (l'acide salicylique).

L'acide salicylique subit également une réaction de phase II de conjugaison. Il est éliminé sous forme de conjugué glucuronide.

10. Premier passage hépatique

Biotransformations subies par une molécule au niveau du foie avant même d'avoir atteint la circulation générale et avant même d'être distribuée à l'ensemble de l'organisme. Le premier passage hépatique diminue la biodisponibilité.

Cycle entéro-hépatique : Colchicine Opocalcium®, colchicine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Colchicine Opocalcium®, colchicine.

▹ ***Pharmacocinétique***

La colchicine absorbée par voie orale subit un cycle entéro-hépatique. Elle se fixe sur tous les tissus, principalement la muqueuse intestinale, le foie, les reins et la rate, à l'exception du myocarde, des muscles squelettiques et des poumons.

Élimination urinaire et surtout fécale.

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

Questions

11. Expliquez le fonctionnement du cycle entéro-hépatique.

12. Quelles sont les conséquences sur la durée de présence du médicament dans l'organisme ?

13. Quelles sont les conséquences d'une accumulation tissulaire ?

Réponses

11. Cycle entéro-hépatique

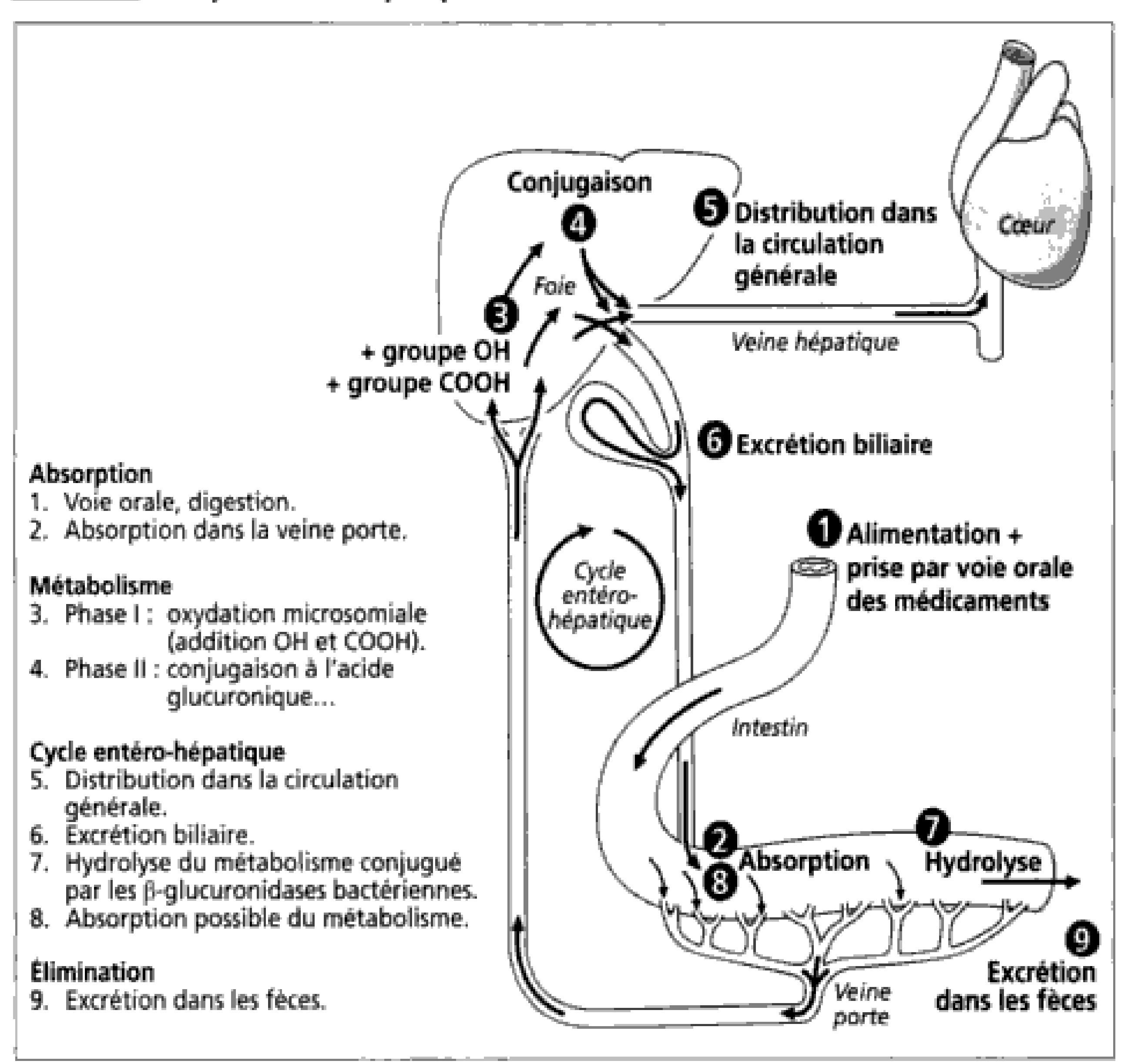
Un médicament pris par voie orale est absorbé par la muqueuse intestinale au niveau de la veine porte et aboutit directement dans le foie.

Le métabolisme hépatique permet la formation de métabolites plus hydrophiles afin de faciliter leur élimination par les reins ou par sécrétion biliaire (voir supra « Biodisponibilité et métabolisme »).

Le métabolite alors formé est principalement sécrété dans la vésicule biliaire. Il retourne dans le tube digestif. Hydrophile et de poids moléculaire élevé, il ne peut pas franchir la muqueuse intestinale et doit être éliminé par les selles. Mais les bactéries de la flore intestinale possèdent des enzymes, les bêta-glucuronidases, qui hydrolysent la liaison avec l'acide glucuronique. Le métabolite libéré peut à nouveau franchir la barrière intestinale et parvenir à la circulation générale via la veine porte.

Parmi les molécules de colchicine absorbées, une partie seulement parviendra directement à la circulation générale (par la veine cave inférieure) et développera l'activité, l'autre partie subira le métabolisme : la glucuroconjugaison.

Fig. 5. **Le cycle entéro-hépatique.**



12. Durée du médicament dans l'organisme

La colchicine parcourt le cycle suivant : intestin → veine porte → foie → vésicule biliaire → intestin → veine porte → etc.

Ce cycle peut se reproduire plusieurs fois puisque la colchicine aboutissant dans le foie est systématiquement conjuguée en partie à l'acide glucuronique. La colchicine est ainsi éliminée lentement de l'organisme.

Nota : à chaque cycle, une fraction du principe actif subit le métabolisme et une fraction passe dans la circulation générale.

13. Accumulation tissulaire

La fixation tissulaire dépend de l'affinité du principe actif pour les sites de fixation protéiques tissulaires. Trois sites protéiques fixent les médicaments dans les tissus :

- les sites accepteurs stockent le principe actif ;
- les sites récepteurs, siègent de l'activité pharmacologique ;
- les sites enzymatiques qui catabolisent le principe actif.

La colchicine se fixe sur des sites accepteurs qui n'entraînent pas d'effet thérapeutique, mais qui permettent une diffusion progressive dans la circulation générale. La fixation est proportionnelle à la quantité présente dans la circulation générale (selon la loi de Fick). L'augmentation des doses provoque une accumulation

tissulaire (le médicament s'accumule au lieu d'être éliminé) et le risque de surdosage est alors important.

Traitement chronique : Hémigoxine Nativelle®, digoxine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® : Hémigoxine Nativelle®, digoxine.

▹ ***Posologie/mode d'administration***

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau.

Dose d'entretien chez l'adulte : 0,25 mg par jour, soit 1 comprimé de Digoxine Nativelle à 0,25 mg par jour.

Sujet âgé : en raison d'une baisse physiologique de la fonction rénale et d'une sensibilité augmentée à la digoxine, la posologie doit généralement être réduite à 0,125 mg par jour, soit 1 comprimé d'Hemigoxine Nativelle à 0,125 mg par jour.

Insuffisant rénal : en raison de l'élimination rénale de la digoxine, la posologie doit être réduite en fonction du degré de l'insuffisance rénale appréciée par la clairance de la créatinine mesurée selon la formule de Cockcroft. À titre indicatif, la posologie d'entretien recommandée chez l'insuffisant rénal sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min) est de 0,125 mg tous les 2 jours, soit 1 comprimé d'Hemigoxine Nativelle à 0,125 mg tous les deux jours.

Chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal, un dosage de la digoxine plasmatique est nécessaire pour adapter la posologie, notamment vers la fin de la première semaine, et si des signes évoquant un surdosage (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée), un sous-dosage (non-contrôle de l'insuffisance cardiaque) ou des anomalies électriques l'exigent.

Le prélèvement (par microméthode) doit être fait à l'équilibre, c'est-à-dire à la fin de la première semaine, et au moins 8 heures après la dernière prise.

▹ ***Pharmacocinétique***

- Absorption digestive de l'ordre de 70 à 80 %.
- Fort pourcentage de digoxine sous forme libre dans le sang, non liée aux protéines plasmatiques (80 %), ce qui explique sa rapidité d'action : début d'activité, 10 à 30 minutes par voie veineuse, une à deux heures *per os*.
- Transformations biochimiques au niveau hépatique d'une faible proportion (de l'ordre de 10 %) en métabolites, dont certains sont actifs.
- Élimination essentiellement rénale sous forme non transformée ; il existe une étroite corrélation entre la clairance rénale de la digoxine et la clairance de la créatinine.
- Facteurs limitant l'activité : rein (90 %), foie (10 %).
- Demi-vie plasmatique : 36 heures. L'équilibre est obtenu à partir du sixième jour. Le contrôle de la digoxinémie ne devra être effectué qu'après ce délai.

Questions

14. **Qu'est-ce que la demi-vie plasmatique ?**
15. **À quelle concentration plasmatique correspond « l'équilibre » ?**
16. **Au bout de combien de temps obtient-on l'équilibre et pourquoi ?**
17. **Au bout de combien de temps un médicament est-il totalement éliminé de l'organisme ?**
18. **Qu'est-ce qu'un médicament à marge thérapeutique étroite ?**
19. **La digoxine est un médicament utilisé en cas d'insuffisance cardiaque. Pourquoi faut-il contrôler sa concentration plasmatique ?**
20. **Pourquoi faut-il adapter les posologies en cas d'insuffisance rénale ?**
21. **Que signifie le terme « observance » ?**

Réponses

14. Demi-vie plasmatique

Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'une substance soit divisée par deux. C'est une constante qui quantifie la durée de présence du médicament dans l'organisme et donc la durée d'action. C'est une valeur indispensable à connaître pour définir la posologie.

Nous avons vu (cf. « Biodisponibilité et métabolisme ») que la concentration plasmatique d'un médicament à un instant T est la résultante des quatre phases pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisme et élimination) et qu'elle est représentée par une fonction exponentielle (la fonction de Bateman). Dans ce modèle mathématique, le temps nécessaire pour que la concentration soit divisée par deux est une constante.

15. Concentration plasmatique et équilibre

Un médicament est administré pour obtenir l'effet thérapeutique recherché. Pour maintenir cet effet, la prise est le plus souvent répétée. L'objectif est de maintenir la concentration plasmatique dans l'intervalle thérapeutique (voir « Biodisponibilité et métabolisme »). Il faut éviter :
– que l'accumulation du produit dans l'organisme pouvant conduire au seuil de toxicité,
– que la concentration plasmatique soit en dessous du seuil thérapeutique car le traitement n'est alors plus efficace.

La concentration plasmatique lors d'une réadministration correspond à la somme du principe actif restant dans l'organisme et de la dose réadministrée. Il faut donc que l'apport corresponde à la quantité de principe actif éliminé.

Pour obtenir des fluctuations dans l'intervalle thérapeutique, il faut que l'intervalle entre deux prises soit proche de la demi-vie plasmatique. L'état d'équilibre correspond au moment où la quantité de produit éliminée est égale à la quantité de produit administrée.

Quand cet équilibre est atteint, on parle de plateau (en anglais, steady state). Ce plateau est atteint, lors d'une administration régulière, au bout de quatre à six demi-vies plasmatiques.

16. État d'équilibre

On considère que l'état d'équilibre est atteint au bout de quatre à six demi-vies plasmatiques. Le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre plasmatique ne dépend pas de la dose mais uniquement de la demi-vie plasmatique.

Dans le cas de la digoxine, dont le temps de demi-vie est de 36 heures, le plateau est atteint au bout de quatre demi-vies ($36 \times 4/24 = 6$ jours).

17. Temps d'élimination d'un médicament

Un médicament est totalement éliminé de l'organisme quand sa concentration plasmatique est inférieure à 1 %. Comme à chaque demi-vie la moitié du médicament restant dans l'organisme seulement est éliminée, il faut sept demi-vies pour éliminer plus de 99 % du médicament.

Nombre de $T_{1/2}$	Pourcentage de principe actif restant
1 $T_{1/2}$	50 %
2 $T_{1/2}$	25 %
3 $T_{1/2}$	12,5 %
4 $T_{1/2}$	6,25 %
5 $T_{1/2}$	3,125 %
6 $T_{1/2}$	1,56 %
7 $T_{1/2}$	< 1 %

Tab. 2. **Temps d'élimination d'un principe actif.**

18. Médicament à marge thérapeutique étroite

Le rapport entre la dose thérapeutique et la dose toxique est faible.

Les médicaments à marge thérapeutique étroite sont à surveiller particulièrement afin d'éviter des interactions médicamenteuses ayant des répercussions cliniques. En effet, toute augmentation, même faible, peut provoquer un effet toxique et toute diminution peut provoquer l'échappement du traitement.

19. Contrôle de la concentration plasmatique

La digoxine est un médicament majeur pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Son objectif thérapeutique est vital pour le patient. C'est un médicament à marge thérapeutique étroite avec une sensibilité d'action variable d'un individu à l'autre.

Pour s'assurer de l'efficacité du traitement (maintien des doses dans l'intervalle thérapeutique), des dosages plasmatiques sont réalisés afin de pouvoir adapter les posologies en cas de besoin.

20. Posologies et insuffisance rénale

La digoxine est essentiellement (90 %) éliminée par voie rénale. En cas d'insuffisance rénale, l'élimination est ralentie, la concentration plasmatique augmente, le patient sans adaptation de posologie ressentira les effets toxiques de la digoxine. En cas d'insuffisance rénale, il faut diminuer la fréquence d'administration du médicament afin d'éviter l'accumulation du produit.

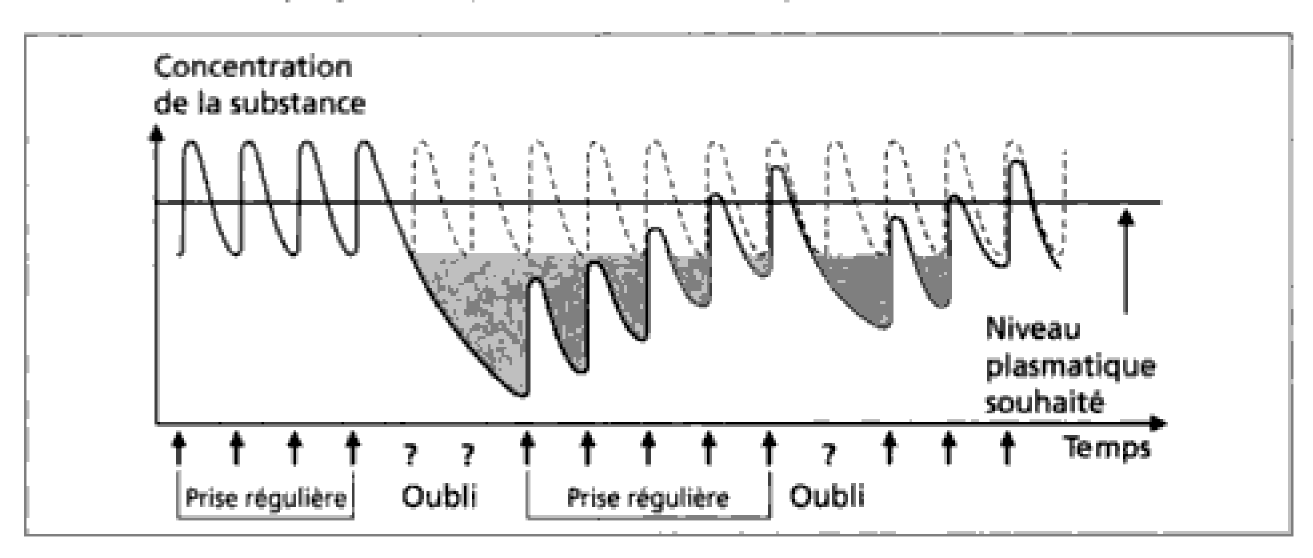
21. Observance

L'observance (en anglais, compliance) correspond à la prise régulière du ou des médicaments par le patient afin de maintenir les concentrations plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique.

Deux prises trop éloignées risquent de provoquer l'échappement du traitement.

Deux prises trop rapprochées risquent de provoquer un surdosage.

Fig. 6. Cinétique plasmatique d'un médicament pour une mauvaise observance.



D'après « Atlas de poche de pharmacologie », éditions Flammarion.

CHAPITRE 2

Mécanismes d'action

Nous abordons ici les mécanismes par lesquels les principes actifs exercent leurs effets thérapeutiques. La connaissance de ces mécanismes d'action permet de mieux comprendre les effets secondaires des médicaments et les répercussions posologiques.

La liaison à des récepteurs est présentée à l'aide de deux monographies : celles de Josir® (tamsulosine) et celle de Deroxat® (paroxétine). La liaison à une enzyme est présentée à travers la monographie de l'Aspirine® (acide acétylsalicylique). Une action sur un mécanisme de transport est étudiée avec le Tildiem® (diltiazem) et une action non spécifique est étudiée avec le Gaviscon® (alginate de sodium, bicarbonate de sodium).

Action spécifique sur un récepteur : Josir®, tamsulosine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Josir®, tamsulosine.

▹ ***Indications***

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

▹ ***Pharmacodynamie***

Alphabloquants, médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La tamsulosine est un antagoniste des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques postsynaptiques sélectif des sous-types de récepteurs $alpha_{1A}$ et $alpha_{1D}$. Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre.

La tamsulosine augmente le débit urinaire et améliore les syndromes obstructifs par la relaxation exercée sur les muscles lisses prostatiques et urétraux.

Les effets de Josir sur l'obstruction et la miction sont maintenus lors du traitement à long terme. Les alpha-1-bloquants peuvent entraîner une diminution de la pression artérielle par un mécanisme de diminution des résistances vasculaires périphériques.

Questions

22. Qu'entend-on par « antagoniste des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques postsynaptiques sélectif des sous-types de récepteurs $alpha_{1A}$ et $alpha_{1D}$ » ?

a) Que signifie le terme de « sous-type de récepteur » ?
b) Décrivez les deux propriétés fondamentales des ligands : l'affinité et la spécificité.
c) Décrivez plus précisément les sous-types de récepteurs adrénergiques. Expliquez la phrase suivante extraite de la monographie du Josir® : « Ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre ».

23. Citez les principaux récepteurs permettant le maintien des fonctions physiologiques du SNC. Donner leur ligand endogène, leurs actions et des exemples de pathologies dans lesquelles ils sont impliqués.

24. Le Josir® agit sur le système sympathique.
a) Présentez succinctement les effets de stimulation du système sympathique.
b) Comment la noradrénaline et l'adrénaline sont-elles dégradées ?
c) Que signifient les termes « sympathomimétique » et « sympatholytique ».
d) Le Josir® fait-il partie des molécules sympathomimétiques ou des molécules sympatholytiques ?
e) Quel est le bénéfice à concevoir des médicaments les plus sélectifs possible ?

25. Même question pour le système parasympathique.
a) Présentez succinctement les effets de stimulation du système parasympathique.
b) Présentez les deux sous-types de récepteurs cholinergiques.
c) Quel est le devenir de l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique ?
d) Présentez les effets atropiniques ou syndrome anticholinergique.

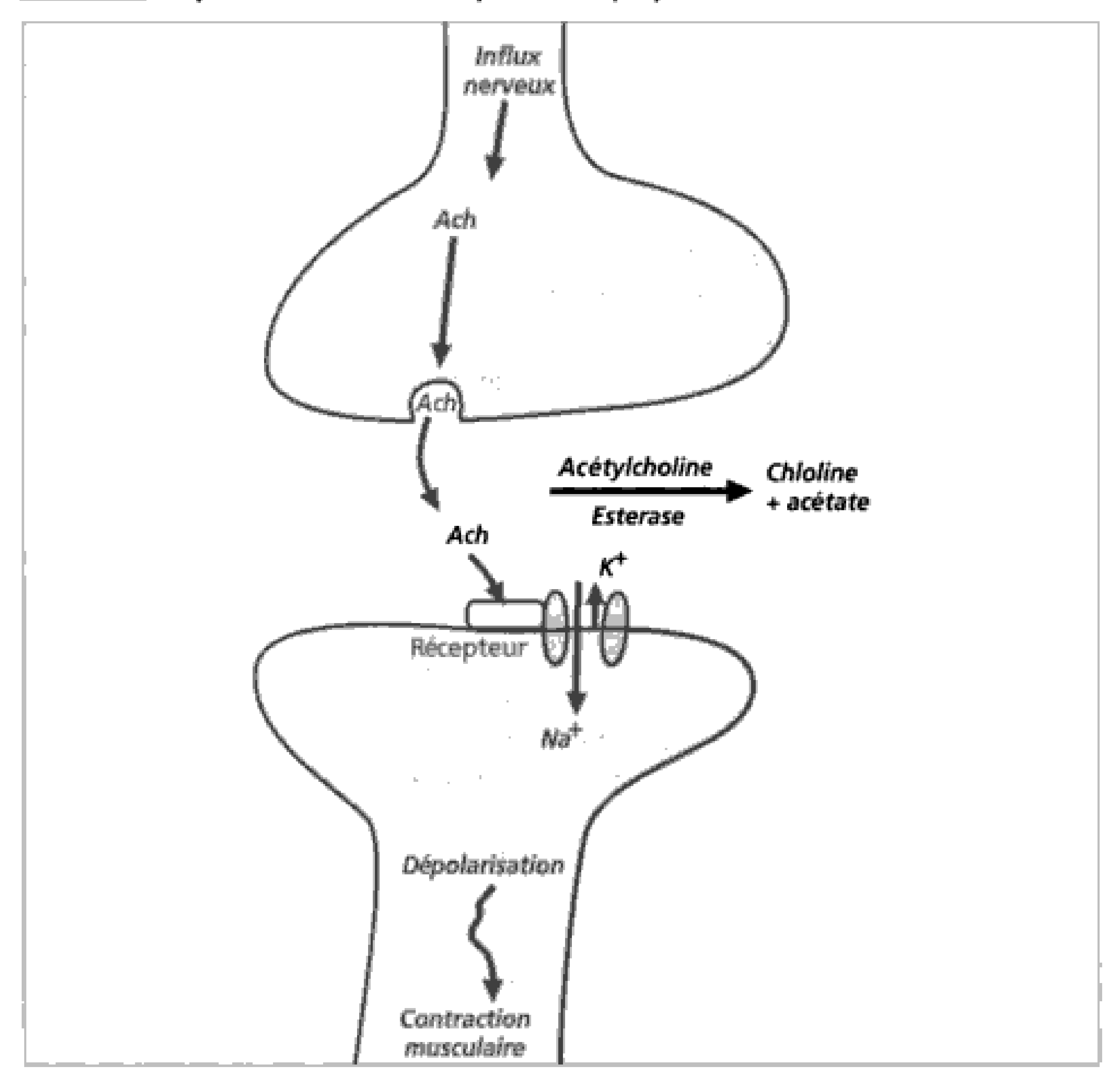
Réponses

22. Récepteurs et sous-types de récepteurs

« Antagoniste des récepteurs alpha$_1$-adrénergiques post-synaptiques sélectif des sous-types de récepteurs alpha$_{1A}$ et alpha$_{1D}$ » signifie que la tamsulosine est un ligand des récepteurs adrénergiques et, plus spécifiquement, qu'elle exerce un effet antagoniste sur ce récepteur.

Expliquons : les récepteurs se situent au niveau des membranes des neurones post-synaptiques (voir chapitre « Anatomie-physiologie » pour une description d'une synapse). L'influx nerveux cesse au niveau des synapses et le relais est pris par des molécules libérées par le bouton présynaptique qui se fixeront sur un récepteur au niveau postsynaptique. La liaison au récepteur se traduit par une action cellulaire mettant en œuvre des médiateurs dits « secondaires ». Une cascade d'événements aboutit à une action physiologique, par exemple à la contraction d'un muscle (en particulier sur les muscles lisses de la prostate).

Fig. 7. **Représentation schématique d'une synapse.**



La fixation de l'acétylcholine au récepteur permet l'ouverture d'un canal ionique (entrée de Na^+).

Toute molécule se fixant sur un récepteur se nomme « ligand ». Tout récepteur possède un ligand endogène, c'est-à-dire libéré par l'organisme. Le plus souvent, le nom du recepteur provient de l'appellation du ligand. Quand le récepteur est situé dans le système nerveux central (SNC), on parlera de « neuromédiateur ». Exemples :

Récepteur	Ligand endogène
Adrénergique	Noradrénaline dans le SNC Adrénaline en périphérie
Cholinergique	Acétylcholine
Dopaminergique	Dopamine
GABAergique	Acide gamma-aminobutyrique (GABA)
Sérotoninergique	Sérotonine [5-hydroxytryptamine (5-HT)]
Insuline	Insuline

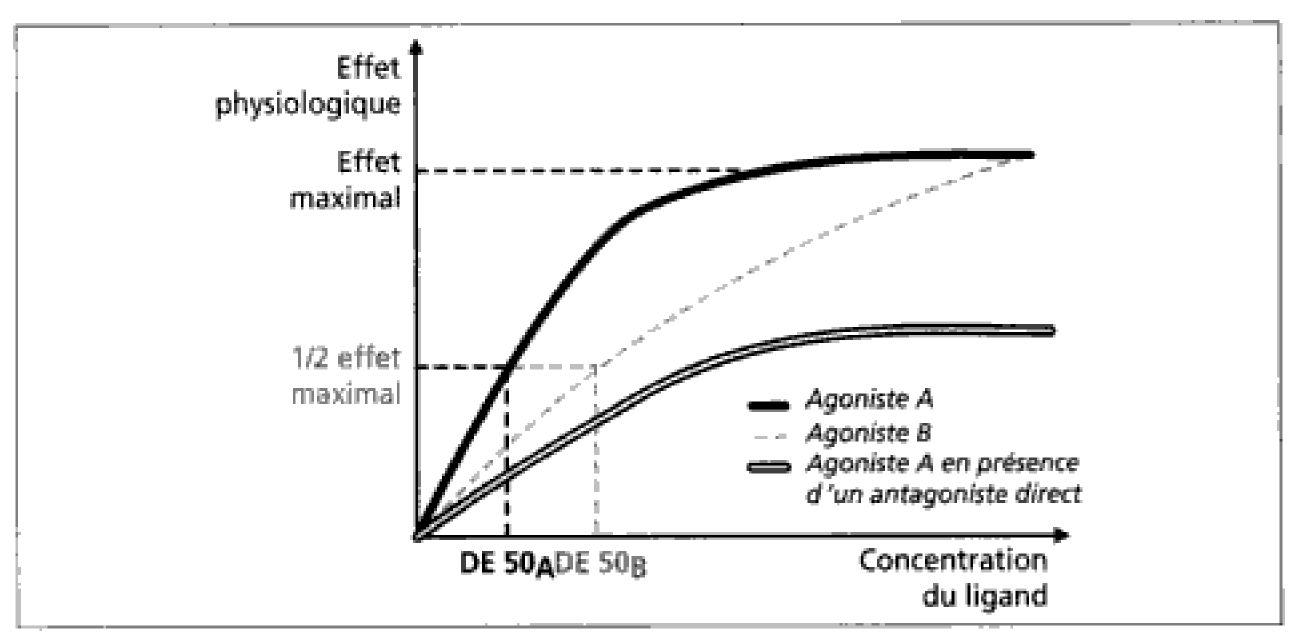
De nombreuses substances exogènes sont des ligands de ces récepteurs. Certains provoquent un effet similaire à l'effet physiologique produit par la fixation du neuromédiateur et sont nommés « agonistes ». D'autres se lient au récepteur et empêchent le ligand endogène de se fixer. Il n'a pas d'effet par lui-même, mais la non-fixation du ligand endogène va provoquer l'effet opposé. On parlera alors d'un « antagoniste ».

Beaucoup de médicaments agissent comme agonistes ou antagonistes. C'est le cas de la tamsulosine qui se fixe aux récepteurs alpha$_1$-adrénergiques ou du salbutamol (Ventoline®), agoniste bêta-adrénergique.

a) Sous-types de récepteurs : dans tout l'organisme, il n'existe pas qu'un seul récepteur adrénergique ou sérotoninergique ou cholinergique. Les sous-types de récepteurs ont une localisation tissulaire différente. Les ligands ont une affinité différente vis-à-vis de ces sous-types.
Les principaux sous-récepteurs sont présentés tableau 3. infra.

b) Ligands : affinité et spécificité
L'affinité et la spécificité sont les deux propriétés fondamentales des ligands.
   - Affinité : c'est la capacité de liaison de la molécule au récepteur.
     Les propriétés physico-chimiques du ligand, ainsi que sa conformation spatiale (stéréochimie), lui permettent de se lier au récepteur. Les ligands n'auront pas tous la même affinité envers un récepteur.
     La dose efficace 50 (DE 50) caractérise l'affinité d'un ligand envers le récepteur. La DE 50 se mesure comme la concentration d'agoniste nécessaire pour saturer 50 % des récepteurs (figure 8.).

Fig. 8 **Courbe effet-dose.**



À saturation, toute augmentation de la concentration de ligand ne provoque aucune augmentation de l'effet physiologique observé.

Dans l'exemple, A présente une DE 50 inférieure à celle de B. A possède une plus forte affinité pour le récepteur que B. A se fixe en priorité ou déplace B déjà fixé.
L'agoniste A mis en présence d'un antagoniste direct a une action physiologique moindre. L'antagoniste, en occupant en partie les récepteurs, diminue la fixation de A.

- Spécificité : c'est la sélectivité de fixation de la molécule. Toutes les molécules ne se fixent pas sur tous les récepteurs. Les propriétés physico-chimiques du ligand, sa conformation spatiale et son aptitude à pénétrer dans un tissu lui permettent de se lier à certains récepteurs, voire à certains sous-types de récepteurs seulement. Ainsi, en fonction de la voie d'administration choisie, de la dose administrée et de sa spécificité, une molécule se fixera sur un ou plusieurs récepteurs présentant plus ou moins d'effets secondaires. Par exemple, la théophylline n'est pas spécifique des récepteurs bêta-2-bronchiques, mais se fixe également sur les récepteurs bêta-1-cardiaques, provoquant une tachycardie non souhaitée.

c) Sous-types de récepteurs adrénergiques : il existe deux grands sous-types de récepteurs adrénergiques. Leur distribution dans l'organisme est hétérogène.

- Récepteurs alpha : ils sont principalement localisés sur les vaisseaux sanguins. Il en existe deux sous-types, l'alpha$_1$ et l'alpha$_2$.
  Dans le cas du Josir®, « ces propriétés se traduisent par une relaxation du muscle lisse de la prostate et de l'urètre » et s'expliquent puisque la tamsulosine est un antagoniste. Cela produit l'effet inverse.
- Récepteurs bêta : il existe deux sous-types principaux de récepteur bêta, les bêta$_1$ et les bêta$_2$. Leur implication en thérapeutique est beaucoup plus importante que les sous-types alpha.
  - Les récepteurs bêta$_1$: majoritairement localisés sur le cœur, ils sont responsables des actions cardiaques.
  - Les récepteurs bêta$_2$: majoritairement localisés sur les bronches et l'utérus, ils sont aussi responsables des effets métaboliques.

  Cette relative sélectivité d'organe permet l'élaboration de médicaments spécifiques ce qui limite les effets secondaires.

23. Récepteurs et SNC

Le tableau 3 réunit les principaux systèmes de récepteurs permettant le maintien des fonctions physiologiques.

Nom du système	Les récepteurs et leurs sous-types	Les ligands endogènes	Leurs actions	Exemples de pathologies liées à un déséquilibre du système
Adrénergique ou sympathique	α_1, α_2 β_1, β_2	Adrénaline et noradrénaline	Ces deux systèmes appartiennent au système nerveux autonome (végétatif). Leurs actions s'opposent et s'équilibrent. Elles permettent d'adapter le fonctionnement du système interne aux besoins de l'organisme	Hypertension artérielle Asthme
Cholinergique ou para-sympathique	Muscarinique (M1, M2, M3) Nicotinique (N neuronal, N musculaire)	Acétylcholine		Maladie d'Alzheimer

Nom du système	Les récepteurs et leurs sous-types	Les ligands endogènes	Leurs actions	Exemples de pathologies liées à un déséquilibre du système
Dopaminer-gique	D1, D2, D3, D4, D5	Dopamine	Commande les réactions émotionnelles et l'élaboration des mouvements Inhibe la libération d'hormone (prolactine) Contrôle le centre émétique	Maladie de Parkinson Schizophrénie
Sérotoniner-gique	$5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_2$, $5\text{-}HT_3$, $5\text{-}HT_4$	Sérotonine (ou 5-HT ou 5-hydroxy-tryptamine)	Régulation de l'humeur et du sommeil Motilité intestinale (vomissements) Vasodilatateur	Migraines ($5\text{-}HT_{1B}$ et $5\text{-}HT_{1D}$) Dépressions psycho-logiques
GABAergique	GABA-A, GABA-B	Acide gamma-aminobuty-rique GABA)	Présent uniquement dans le SNC Inhibiteur de tous les autres neurotransmetteurs : couplé à un canal Cl^-, sa stimulation provoque l'hyperpolarisation du neurone et freine la propagation des influx nerveux excitateurs	Épilepsie Anxiété Troubles du sommeil
Opioïde	Mu, kappa, sigma, delta	Leu-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) et Met-enképhaline (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)	Inhibe la conduction nociceptive au niveau du SNC	Algies
NMDA	NMDA	Glutamate	La stimulation du récepteur NMDA active un canal cationique, provoquant l'entrée d'ion Ca^{2+} dans le neurone	Épilepsie

Tab. 3. **Systèmes de récepteur et fonctions physiologiques.**

24. Système sympathique

Le système adrénergique s'appelle également « système sympathique ». Avec le système parasympathique (ou système cholinergique), il permet à l'organisme de maintenir son fonctionnement.

a) Effets de stimulation du système sympathique

Le système sympathique est activé lorsque l'organisme développe une activité intense. Il provoque :

- une mydriase (dilatation de la pupille) ;
- une dilatation des bronches ;
- une augmentation de la fréquence, de la force de la contraction cardiaque ;
- une diminution du péristaltisme intestinal, une augmentation du tonus des sphincters ;
- une sécheresse buccale ;
- une diminution du tonus de la paroi vésicale ;
- une glycogénolyse et une gluconéogenèse (permettent la libération de glucose dans le sang) ;
- une amélioration de l'attention ;
- une contraction ou une dilatation de l'utérus selon l'état hormonal ;
- une vasoconstriction de la peau et des viscères et une vasodilatation dans le muscle squelettique ;
- une piloérection et une modification de la transpiration.

b) Dégradation de la noradrénaline et de l'adrénaline

Les neuromédiateurs libérés dans la synapse adrénergique se fixent aux récepteurs postsynaptiques, puis sont recaptés par un transporteur actif ou rapidement dégradés par des enzymes.

Deux enzymes interviennent la COMT (catéchol-O-méthyl transférase) et la MAO (monoamine-oxydase).

H_3CO, HO, $CHOHCH_2NH_2$ — Normétanéphrine ← COMT — HO, HO, $CHOHCH_2NH_2$ — Noradrénaline → MAO → HO, HO, CHOHCOOH — Acide dihydroxymandélique

H_3CO, HO, $CHOHCH_2NHCH_3$ — Métanéphrine ← HO, HO, $CHOHCH_2NHCH_3$ — Adrénaline → Acide dihydroxymandélique

Des inhibiteurs sélectifs de ces deux enzymes sont actuellement utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

c) Sympathomimétiques et sympatholytiques

Les agonistes des récepteurs adrénergiques, ou les substances qui augmentent l'action de la noradrénaline, sont des sympathomimétiques (ils miment, copient l'action du système sympathique).

Les antagonistes des récepteurs adrénergiques, ou les substances qui accélèrent la disparition du neuromédiateur de la fente synaptique, sont des sympatholytiques (ils lysent, coupent, empêchent l'action du système sympathique).

> *Attention :* **il ne faut pas confondre l'action pharmacologique du ligand avec l'effet pharmacologique recherché. On peut obtenir un effet sympathomimétique soit en utilisant un ligand sympathomimétique (agoniste des récepteurs adrénergiques), soit en limitant le système parasympathique, c'est-à-dire un parasympatholytique (antagoniste des récepteurs cholinergiques).**
> **Exemple avec la bronchodilatation nécessaire au traitement d'une crise d'asthme : elle est obtenue par l'utilisation d'un β2-mimétique (salbutamol, Ventoline®) ou d'un parasympatholytique (ipratropium, Atrovent®).**

d) Josir®
Antagoniste des récepteurs alpha1-adrénergique, la tamsulosine est un parasympatholytique.

e) Médicaments sélectifs
Prenons un exemple : un antagoniste des récepteurs bêta agira sur tous les sous-types bêta. Il provoquera une baisse de la tension artérielle en bloquant les récepteurs $bêta_1$ et une bronchoconstriction en se liant aux $bêta_2$.

Dans le cas du traitement d'une hypertension artérielle chez un asthmatique, il faut utiliser un médicament sélectif des récepteurs $bêta_1$ (un cardiosélectif : acébutolol [Sectral®], aténolol [Ténormine®], médicament dépourvu d'effet bronchique).

On en déduit ainsi que plus un médicament est sélectif, moins il présente d'effets secondaires.

25. Système parasympathique

a) Effets de stimulation du système parasympathique
Le système parasympathique régule les phénomènes en rapport avec l'absorption ou le stockage de l'énergie pendant la période de repos de l'organisme.

L'activation du système parasympathique provoque :
- une bronchoconstriction et une augmentation des sécrétions bronchiques ;
- une hypersalivation ;
- un myosis (rétrécissement de la pupille), un accroissement de la sécrétion lacrymale ;
- une augmentation des sécrétions et du péristaltisme stomacal et intestinal ;
- une augmentation du tonus des parois vésicales ;
- un ralentissement cardiaque (bradycardie) ;
- une vasodilatation.

b) Sous-types de récepteurs cholinergiques
Ils sont au nombre de deux.
- Récepteurs muscariniques M : ils sont présents sur les cellules des tissus contrôlés par le système nerveux autonome. Plusieurs sous-types : M1 sur les ganglions nerveux, M2 sur le cœur, M3 sur les glandes et les muscles lisses.
- Récepteurs nicotiniques N : ils sont présents au niveau des neurones ganglionnaires et des muscles (plaques motrices).

c) Devenir de l'acétylcholine libérée dans la fente synaptique
Après libération dans la fente synaptique, l'acétylcholine est rapidement inactivée par une enzyme, l'acétylcholinestérase, selon la réaction suivante :

$$(CH_3)_3N^+\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 + H_2O \xrightarrow{\text{acétylcholinestérase}} (CH_3)_3N^+\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH + CH_3\text{-}COOH$$

Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont actuellement utilisés en thérapeutique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Leur utilisation n'est pas dépourvue d'effets secondaires.

Pour le moment, il existe beaucoup moins de molécules agissant sur le système parasympathique que sur le sympathique. Les antagonistes cholinergiques aujourd'hui disponibles (atropine, pilocarpine, curare, etc.) ne sont pas spécifiques d'un seul sous-type de récepteurs, mais se fixent sur l'ensemble des récepteurs muscariniques et nicotiniques, d'où l'apparition de nombreux effets secondaires. Cela explique la faible utilisation de ces molécules.

d) Effets atropiniques ou syndrome anticholinergique
De nombreux médicaments présentent les effets secondaires et les contre-indications des parasympatholytiques (molécules s'opposant aux effets parasympathiques). Cela est dû à leur mode d'action (fixation sur le récepteur cholinergique).

On réunit les effets secondaires sous le terme d'« effet » ou de « syndrome anticholinergique » ou « atropinique ». Il s'agit d'une :

- diminution des sécrétions salivaires et bronchiques ;
- mydriase, trouble de l'accomodation ;
- tachycardie, hyperthermie ;
- constipation, rétention urinaire, risque de troubles utéro-prostatiques.

Les contre-indications absolues des parasympatholytiques sont le glaucome par fermeture de l'angle et l'adénome prostatique.

Cela concerne certains médicaments comme les antidépresseurs tricycliques (clomipramine, Anafranil®), les antihistaminiques H1 (loratadine, Clarityne®), les antiparkinsoniens (bipéridène, Akineton®).

Action spécifique sur un récepteur : Deroxat®, paroxétine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Deroxat®, paroxétine.

▹ ***Pharmacodynamie***
La paroxétine est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la 5-hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine). Son action antidépressive et son efficacité dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs, du trouble anxiété sociale-phobie

sociale, du trouble anxiété généralisée, de l'état de stress post-traumatique et du trouble panique semblent être dues à son inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux.
La paroxétine n'est pas chimiquement apparentée aux antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et autres antidépresseurs disponibles.
La paroxétine a une faible affinité pour les récepteurs muscariniques cholinergiques et les études effectuées sur l'animal n'ont montré qu'une faible activité anticholinergique.
En relation avec cette action sélective, des études *in vitro* ont montré que, contrairement à la plupart des antidépresseurs tricycliques, la paroxétine a peu d'affinité pour les récepteurs $alpha_1$, $alpha_2$ et bêta-adrénergiques, dopaminergiques (D2), $5\text{-}HT_1$ apparentés, $5\text{-}HT_2$ et histaminergiques (H1). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques *in vitro* est corroborée par des études *in vivo* qui démontrent l'absence d'effet dépresseur sur le système nerveux central ainsi que de propriétés hypotensives.

Questions

26. Quel est le mécanisme d'action de la paroxétine ? À l'aide d'un schéma, montrez son mode d'action au niveau de la synapse.

27. Comment peut-on expliquer que la paroxétine présente moins d'effets secondaires que d'autres molécules agissant similairement ?

28. Présentez les différents mécanismes d'action possibles des médicaments sur une synapse.

Réponses

26. Mécanisme d'action de la paroxétine

La paroxétine agit « par inhibition spécifique de la recapture de la sérotonine dans les neurones cérébraux », comme cela figure dans la monographie.

Une fois libérée dans la fente synaptique, la 5-HT peut être dégradée ou recapturée au niveau de la membrane présynaptique pour être réintroduite dans les vésicules. Elle peut également se lier au récepteur postsynaptique. En empêchant sa recapture, on augmente son temps de présence dans la fente et dès lors la probabilité de se fixer au récepteur postsynaptique. Les états dépressifs majeurs ainsi que les troubles obsessionnels compulsifs sont liés à un manque de stimulation de ces récepteurs. La paroxétine permet ainsi de corriger ces troubles.
Son mode d'action au niveau d'une synapse est schématisé infra figure 9.

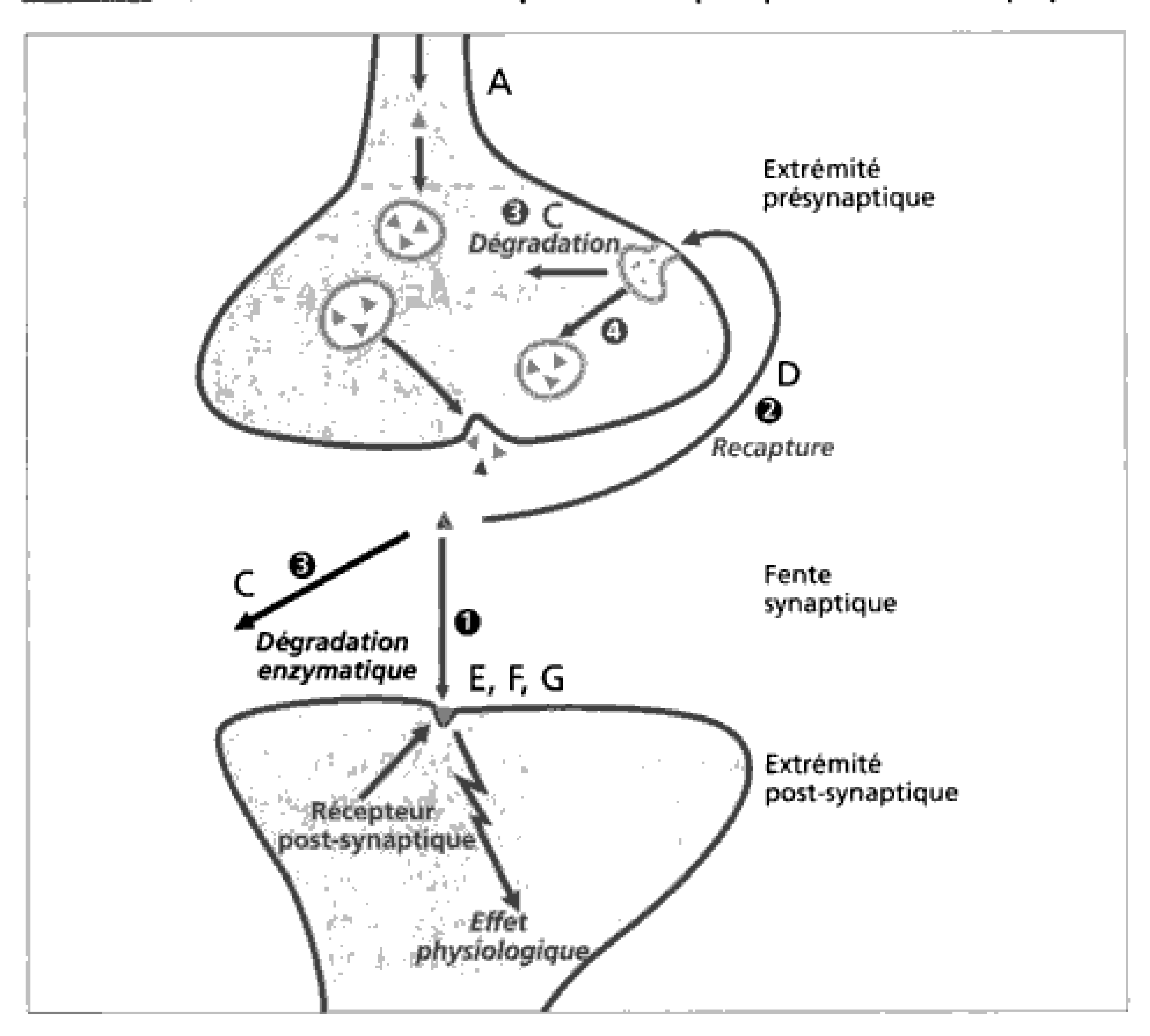
27. Paroxétine, effets secondaires et autres molécules

Il est précisé dans la monographie que la molécule ne présente qu'une très faible affinité envers d'autres récepteurs. Sa forte spécificité pour les récepteurs sérotoninergiques présynaptiques limite le risque d'effets secondaires.

28. Différents mécanismes d'action sur une synapse

La figure 9 ci-dessous présente les différents sites d'action possibles de principe actifs sur une synapse :

Fig. 9. **Les différents sites d'action possibles des principes actifs sur une synapse.**



Quand l'influx nerveux arrive aux terminaisons présynaptiques, il provoque la libération dans la fente synaptique des neurotransmetteurs contenus dans les vésicules.

Dans la fente synaptique, le neuromédiateur a trois possibilités :

- pour produire son effet physiologique, le neurotransmetteur se fixe sur le récepteur postsynaptique (1) ;
- et/ou il peut être recapturé (2) par les vésicules du bouton présynaptique, où il sera dégradé (3) ou réutilisé (4) ;
- et/ou il peut être inactivé par destruction enzymatique (3).

Les médicaments agissent sur chaque étape du fonctionnement de la synapse. Ils peuvent agir :

- A : sur la synthèse et la libération des neuromédiateurs : la L-dopa (Modopar®) est le précurseur de la dopamine ;
- B : sur la libération des stocks de neuromédiateurs : amantadine (Mantadix®) ;
- C : par inhibition des enzymes responsables de leur dégradation : inhibiteur de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT : tolcapone, Tasmar®) ;
- D : par inhibition de leur recapture par les vésicules du bouton présynaptique : la paroxétine (Deroxat®) ;
- E : comme agoniste des récepteurs postsynaptiques : les antimigraineux de la famille des triptans (sumatriptan, Imigrane®) sont des agonistes de récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1B} et 5-HT_{1D}) ;

- F : comme antagoniste des récepteurs post-synaptiques : les antiasthmatiques anticholinergiques tel le bromure d'ipratropium (Atrovent®), sont des antagonistes des récepteurs muscariniques ;
- G : en agissant sur le canal ionique associé au récepteur : les benzodiazépines empêchent l'ouverture du canal chlore lié au récepteur GABA.

Action spécifique sur une enzyme : Aspirine®, acide acétylsalicylique

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Aspirine®, acide acétylsalicylique.

> ▹ ***Pharmacodynamie***
> Autres analgésiques et antipyrétiques (code ATC : N02BA01).
> L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.
> Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines.
> L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A_2.

■ Questions

29. Quel est le mécanisme d'action de l'Aspirine® ?

a) Qu'est-ce qu'une enzyme ?

b) Qu'est-ce qu'un « inhibiteur enzymatique » ? Existe-t-il plusieurs catégories d'inhibiteurs enzymatiques ?

30. Sachant que le mécanisme d'action de l'Aspirine® repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines, expliquez pourquoi l'Aspirine® présente des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques et antiagrégant plaquettaire.

a) Pourquoi l'Aspirine® présente-elle un risque de gastralgie ?

b) Pourquoi une utilisation comme antiagrégant plaquettaire ?

c) Pourquoi ne faut-il pas prendre d'Aspirine® dans les jours qui précèdent un acte chirurgical ?

■ Réponses

29. Mécanisme d'action de l'Aspirine® : l'Aspirine® est un inhibiteur d'enzyme, c'est-à-dire qu'elle empêche une enzyme de fonctionner.

a) Définition d'une enzyme : les enzymes sont des protéines qui ont pour fonction de catalyser les réactions chimiques de l'organisme. En tant que catalyseurs,

elles ne modifient pas l'ordre de la réaction, elles ne font qu'augmenter la vitesse de la réaction et, retrouvées intactes à la fin de la réaction, les enzymes sont en faible concentration.

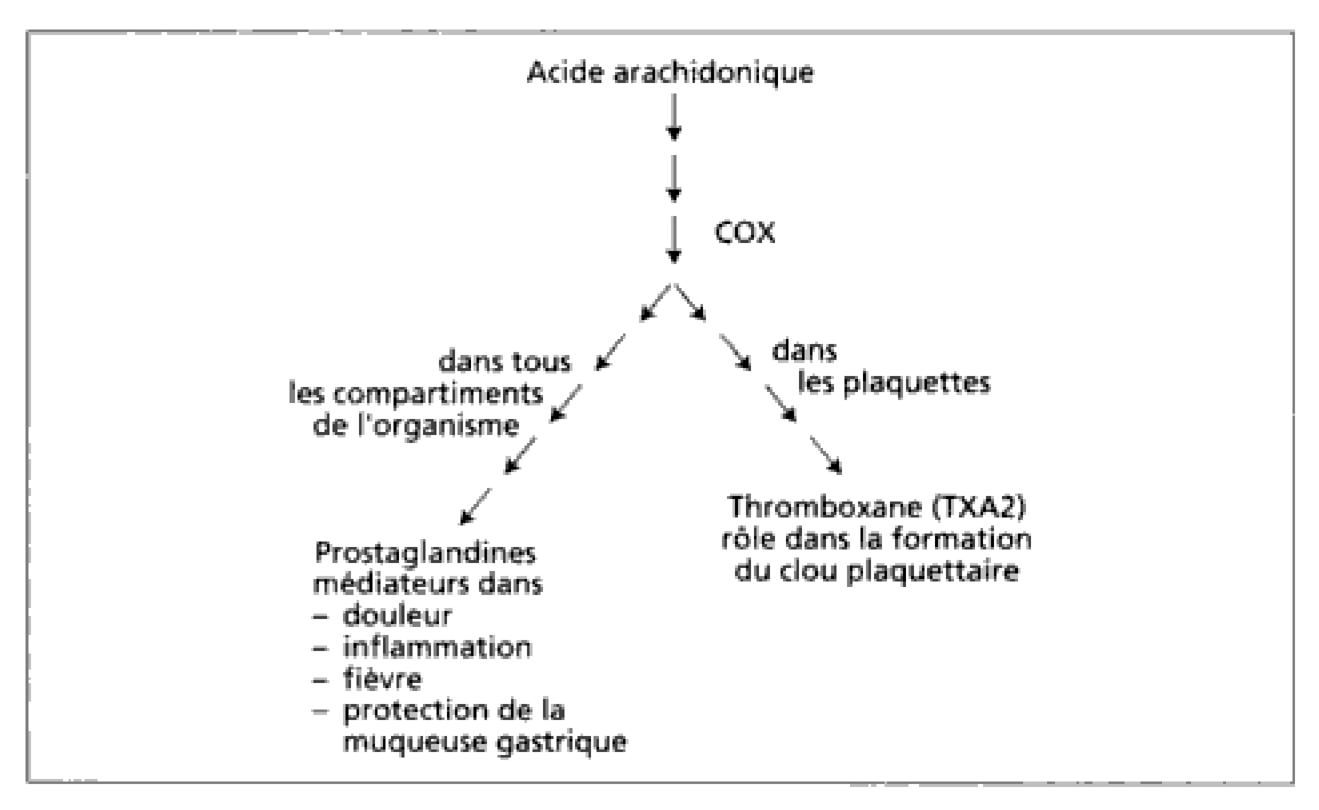
b) Inhibiteur enzymatique et catégories : la majorité des molécules de l'organisme sont synthétisées en plusieurs étapes. Il y en a toujours une qui est limitante : elle module le fonctionnement de l'ensemble de ces réactions. En administrant des inhibiteurs spécifiques de ces enzymes à rôle prépondérant, on peut agir sur les processus biologiques. De nombreux médicaments agissent comme inhibiteurs enzymatiques. Sur un plan chimique, il est plus facile de synthétiser des inhibiteurs enzymatiques (c'est-à-dire des molécules qui vont freiner la vitesse de fonctionnement de l'enzyme) que des inducteurs enzymatiques (molécules qui, en augmentant la synthèse des enzymes, accélèrent la réaction).

   Parmi les différentes catégories d'inhibiteurs, il en existe deux principalement utilisées en thérapeutique : les inhibiteurs compétitifs et les non compétitifs.

   - Inhibiteurs compétitifs : l'inhibiteur et le substrat sont en compétition pour le site de fixation de l'enzyme. L'effet constaté dépendra de la concentration et de l'affinité de ces deux molécules envers l'enzyme. Le captopril (Lopril®) est un inhibiteur réversible qui bloque la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II.
   - Inhibiteurs non compétitifs : il n'existe pas de compétition entre le substrat et l'inhibiteur. Comme c'est le cas pour l'Aspirine®, l'inhibiteur peut bloquer définitivement le site de fixation de l'enzyme, empêchant cette dernière de fonctionner. L'action durera jusqu'à ce que l'enzyme soit détruite.

30. Propriétés et risques de l'Aspirine® : les prostaglandines sont des médiateurs chimiques de l'organisme. Ces molécules interviennent dans le processus inflammatoire (pour permettre l'arrivée des polynucléaires dans la zone concernée), dans l'antalgie (au niveau des nocicepteurs périphériques, par exemple) et dans la fièvre (par une action centrale). Toutes les prostaglandines sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique par la cascade du même nom. Une des étapes est contrôlée par la cyclo-oxygénase (COX).

Fig. 10. **La cascade arachidonique.**



L'Aspirine® est un inhibiteur irréversible de la COX. En acétylant son site d'action, l'acide acétylsalicylique empêche tout substrat de se fixer et la formation des prostaglandines est impossible. Cela explique ses actions antalgique, anti-inflammatoire et antipyrétique.

a) Risque de gastralgie : certaines prostaglandines (PG) sont libérées au niveau de la muqueuse stomachique pour favoriser son renouvellement. Malmenée par le pH = 2 du milieu ambiant, la muqueuse doit se renouveler régulièrement afin d'éviter le risque de formation d'un ulcère. En présence d'Aspirine®, les PG sont moins synthétisées et la muqueuse moins renouvelée, ce qui mène aux troubles digestifs observés chez les patients. Cet effet secondaire est diminué par une prise au milieu des repas ou la coprescription de médicaments protecteurs de l'estomac.

b) Antiagrégant plaquettaire : l'agrégation des plaquettes entre elles, première étape de l'hémostase, ne peut se faire qu'en présence de thromboxane A_2. Cette substance est fabriquée à partir de l'acide arachidonique par l'intermédiaire également d'une COX dans les thrombocytes.

   L'Aspirine® est capable de pénétrer dans les plaquettes et là, naturellement, elle va inhiber l'enzyme et ainsi diminuer la quantité de thromboxane A_2, modifiant l'hémostase.

   Plus la dose d'Aspirine® ingérée est importante, plus l'allongement du temps de saignement est important et plus le patient risque une hémorragie. À dose antalgique, l'Aspirine® peut neutraliser suffisamment de plaquettes pour provoquer une hémorragie. L'Aspirine® n'est donc pas un antalgique de première intention.

   À faible dose, l'Aspirine® est administrée quotidiennement pour diminuer les risques de thromboembolie chez les patients à risque. C'est son action anti-agrégant plaquettaire.

c) Aspirine® et acte chirurgical : l'Aspirine® étant un inhibiteur irréversible de la COX, l'effet dure une semaine à dix jours, jusqu'à l'apparition de nouvelles plaquettes. Cela explique que l'on déconseille l'utilisation de l'Aspirine® dans les jours précédant une intervention chirurgicale.

Action spécifique sur un mécanisme de transport : Tildiem®, diltiazem

---

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Tildiem®, diltiazem.

▹ ***Pharmacodynamie***
Antagoniste calcique sélectif à effets cardiaques directs, dérivé de benzothiazépine. Le diltiazem freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la concentration intracellulaire calcique atteignant les protéines contractiles.

▹ *Interactions*

Nécessitant des précautions d'emploi

Midazolam : augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam (diminution de son métabolisme hépatique avec majoration de la sédation). Il convient de mener une surveillance clinique et une réduction de la posologie pendant le traitement par le diltiazem.

Antiépileptiques inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone) : diminution des concentrations plasmatiques de l'antagoniste du calcium par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'antagoniste du calcium pendant le traitement par l'inducteur et après son arrêt.

Questions

31. Quel est le mécanisme d'action du diltiazem ?

32. Citez trois autres médicaments agissant sur un phénomène de transport.

33. L'administration de diltiazem avec le midazolam et/ou la carbamazépine, par exemple, nécessite des précautions d'emploi. Expliquez.

Réponses

31. Mécanisme d'action du diltiazem

Le diltiazem agit sur un canal calcique, empêchant ce dernier de s'ouvrir et limitant ainsi la pénétration d'ion calcique dans la cellule. Il agit spécifiquement sur les cellules musculaires du myocarde, contribuant à réguler le cœur (action bradycardisante), et sur les cellules vasculaires, diminuant la résistance des coronaires et justifiant ainsi son utilisation comme antiangoreux.

32. Autres médicaments agissant sur un phénomène de transport

- Le nicorandil (Ikorel®) comme activateurs de canaux potassiques.
- La digoxine est un inhibiteur de la pompe Na^+/K^+-ATPase.
- L'oméprazole est le premier inhibiteur de la pompe H^+/K^+-ATPase.

33. Précautions d'emploi

Le midazolam voit son métabolisme limité par la prise concomitante de diltiazem. Ce dernier est un inhibiteur enzymatique.

Il est intéressant de remarquer que le diltiazem voit son métabolisme hépatique modifié également par une autre molécule, la carbamazépine.

Nous constatons ainsi qu'un inhibiteur enzymatique peut également subir des modifications de son métabolisme.

Le métabolisme hépatique contient de très nombreuses enzymes qui n'interviennent pas toutes dans la biotransformation de tous les médicaments. Il est ainsi souvent nécessaire de consulter les listes d'interactions médicamenteuses pour vérifier les interactions. Cette liste est régulièrement remise à jour sur le site de l'Afssaps.

Action non spécifique : Gaviscon®, alginate de sodium, bicarbonate de sodium

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Gaviscon® suspension buvable, alginate de sodium, bicarbonate de sodium.

▹ ***Pharmacodynamie***

Antireflux, antiacide (A : appareil digestif et métabolisme).

Les caractéristiques physico-chimiques du gel Gaviscon, formé au contact du liquide gastrique acide, lui confèrent les trois propriétés suivantes :

- sa légèreté lui permet de flotter au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne,
- sa viscosité et sa cohérence forment une barrière physique qui s'oppose au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux sévère, le gel régurgite en premier dans l'œsophage et s'interpose entre la paroi œsophagienne et le liquide gastrique irritant,
- son pH alcalin se substitue au pH acide du liquide de reflux. La pH-métrie gastrique montre que l'administration de Gaviscon augmente le pH de deux unités au niveau du cardia mais ne modifie pas le pH dans le reste de l'estomac.

■ Questions

34. Par quel mode d'action, le Gaviscon® présente-t-il son activité antireflux ?

35. Citez d'autres médicaments à action non spécifique.

36. La posologie normale du Gaviscon® pour un adulte est de trois sachets ou 30 mL par jour. Chaque sachet comprend 767 mg de principes actifs. Les médicaments agissant sur des récepteurs ou des enzymes ont des posologies généralement beaucoup plus faibles, que peut-on en déduire quant au mode d'action du Gaviscon® ?

37. Expliquer la phrase suivante : « Les antiacides interagissent avec certains autres médicaments absorbés par voie orale. »

■ Réponses

34. Mode d'action du Gaviscon®

Le Gaviscon® n'agit sur aucun récepteur ni enzyme. C'est grâce à ses propriétés physico-chimiques qu'il agit :

- de par ses propriétés physiques de légèreté, de viscosité et de cohérence, il limite les remontées acides de l'estomac au niveau de la jonction gastro-œsophagienne ;
- de pH alcalin, il tempère l'acidité de l'estomac au niveau du surnageant, diminuant l'agression sur le cardia et l'œsophage.

35. Autres médicaments à action non spécifique :

- Le charbon actif adsorbe les gaz formés lors de la digestion, limitant les ballonnements.
- L'huile de paraffine est un laxatif, par lubrification des parois intestinales.
- Certains antidotes agissent par action chimique : la protamine, l'EDTA.

36. Posologie du Gaviscon® pour un adulte

Les médicaments à action non spécifique agissent par leurs propriétés physico-chimiques. Ils doivent être présents en plus grande quantité.

Les médicaments à action spécifique agissent, eux, sur des catalyseurs (enzymes), par définition en faible quantité, ou sur des récepteurs également présents en faible quantité. Il est donc nécessaire de n'administrer que la dose qui, une fois adsorbée et diffusée dans l'organe concerné, permettra une action.

37. Interactions des antiacides avec d'autres médicaments

Certains médicaments sont résorbés au niveau de l'estomac. La prise concomitante de Gaviscon® avec ces produits par voie orale peut gêner cette absorption, empêchant l'effet thérapeutique de ces principes actifs. Si ces médicaments sont administrés par une autre voie, il n'y a pas d'interaction, le médicament n'étant pas en contact avec le Gaviscon®.

Il s'agit d'une interaction médicamenteuse de type pharmacocinétique au niveau de la phase d'absorption.

Pour limiter ce phénomène, il est conseillé d'espacer la prise de ce médicament de plus de deux heures de celle du Gaviscon®.

Exemple de médicament interagissant par voie orale : antibactériens-antituberculeux (éthambutol, isoniazide) ; antibactériens-cyclines ; aténolol, métoprolol, propranolol ; digoxine ; diphosphonates ; neuroleptiques phénothiaziniques.

CHAPITRE 3

Interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est la modification dans l'organisme de l'action d'un médicament par un autre médicament ou un autre produit.

Cette notion est d'autant plus importante que, en thérapeutique, la monothérapie est rare. Plus on associe de médicaments, plus le risque est important. Les interactions sont considérées comme étant imprévisibles au-delà de trois médicaments associés.

Nous passerons rapidement en revue les principales sources d'interactions médicamenteuses.

Effets consécutifs à l'association de deux médicaments

Lorsque deux médicaments sont associés, trois types d'effet peuvent intervenir : la synergie, la potentialisation et l'antagonisme.

Synergie

Interaction entre deux médicaments possédant des *propriétés pharmacologiques identiques*. L'intensité de l'action est augmentée. Elle est supérieure à celle que l'on aurait avec un seul des deux médicaments. Cette synergie peut être complète (addition des effets), partielle (effet augmenté, mais pas d'addition complète), potentialisatrice (l'effet est supérieur à la somme des deux).

Potentialisation

Interaction entre deux médicaments possédant des *propriétés pharmacologiques différentes*. Les effets de l'association sont supérieurs à ceux des médicaments pris séparément.

Antagonisme

Interaction entre deux médicaments possédant des *propriétés identiques* ou *différentes* et dont la prise simultanée entraîne l'inhibition totale ou partielle de l'activité d'un des deux médicaments.

Interactions médicamenteuses dans l'organisme

Les interactions peuvent se produire à toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme : elles sont d'origine galénique, d'origine pharmacocinétique ou d'origine pharmacodynamique.

Interactions d'origine galénique

Les produits incompatibles précipitent et ne peuvent plus être résorbés. Le traitement est alors inefficace.

Interactions pharmacocinétiques

Il y a modification du devenir du médicament lors de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'élimination. Nous nous focaliserons sur les interactions ayant un retentissement clinique significatif.

▸ Absorption

Le risque principal est que le principe actif se complexe ou s'adsorbe à une autre substance dans l'organisme, ce qui empêche son absorption et conduit à l'inefficacité du traitement.

▸ Distribution

Le risque principal d'interaction est lié à la liaison aux protéines plasmatiques. La molécule ayant la plus forte affinité se fixe en priorité, déplaçant si besoin les principes actifs déjà fixés. Ceux qui ont une moindre affinité se trouvent alors en plus grande quantité sous forme libre dans le plasma. Ils se distribuent dans l'organisme en dose plus importante que prévue. Le risque est le surdosage.

▸ Métabolisme

Le principal risque est l'association de médicaments inhibiteurs enzymatiques (ils ralentissent le métabolisme, le risque est donc le surdosage) ou inducteurs enzymatiques (ils accélèrent le métabolisme, le risque est l'échappement thérapeutique) qui modifient la durée de séjour du principe actif dans l'organisme.

▸ Élimination

Le rein est le principal organe de l'élimination des médicaments, une insuffisance rénale conduit à un risque de surdosage car les médicaments sont moins bien éliminés et demeurent plus longtemps dans l'organisme. Une insuffisance hépatique, en diminuant le métabolisme, retarde l'élimination, d'où un risque de surdosage.

Interactions pharmacodynamiques

Elles sont liées aux mécanismes d'action des médicaments. Lors de l'administration de deux médicaments, trois catégories d'interactions sont possibles.

▸ Médicaments à sites d'action identiques

Deux agonistes, deux antagonistes, un agoniste et un antagoniste. Le médicament ayant la plus forte affinité se fixe en priorité. L'activité thérapeutique est diminuée.

▸ Médicaments à mode d'action différent et à effets thérapeutiques opposés

La coadministration provoque l'annulation des effets.

▸ Médicaments à mode d'action différent et à effets thérapeutiques incompatibles

L'administration d'une molécule provoque des modifications physiologiques telles que cela rend inefficace l'action d'un autre produit. Cette notion difficile peut être illustrée par l'exemple suivant : les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole et apparentés) sont efficaces en pH acide. S'ils sont associés à des antagonistes H2 (ranitidine,

augmente le pH de l'estomac), ils n'auront plus l'effet recherché sur le traitement anti-ulcéreux.

Éléments aggravant les conséquences des interactions médicamenteuses

Les risques d'interactions médicamenteuses sont toujours fonction des prescriptions, du patient et de son mode de vie.

Risques inhérents aux médicaments

- *Doses :* les effets toxiques n'apparaissent qu'à partir d'une certaine quantité de médicament absorbé. En effet, la compétition pour les sites de fixation, par exemple, n'est cliniquement significative que lorsque les sites sont saturés.
- *Marge thérapeutique :* les modifications de concentration des médicaments à marge thérapeutique étroite auront plus souvent des répercussions cliniques que les produits à marge thérapeutique large.
- *Médicaments associés :* si des médicaments ont les mêmes effets indésirables, leur association augmente le risque d'apparition de ces effets (ex. : deux médicaments ototoxiques, ou provoquant des rhabdomyolyses, etc.).
- *Voies d'administration :* en changeant de voie, on peut éviter principalement les interactions galéniques ou liées à l'absorption.
- *Chronologie d'administration :* en espaçant les prises, on évitera majoritairement les interactions galéniques et liées à l'absorption.

Risques inhérents au patient

- *Caractéristiques physiologiques :* capacité enzymatique (en fonction du patrimoine génétique, les capacités enzymatiques peuvent varier : acétyleur lent ou rapide, capacité à transformer la codéine en morphine, etc.), insuffisance hépatique ou rénale, grossesse, âge.
- *Autres traitements associés :* contraception, antalgiques ponctuels, automédication, etc.

Risques inhérents au mode de vie

- *Alimentation.*
- *Alcool* (en prise ponctuelle : inhibiteur enzymatique ; en prise chronique : inducteur enzymatique).
- *Autres :* la prise régulière de réglisse peut provoquer une hypertension artérielle, etc.

Classement des interactions médicamenteuses selon la terminologie officielle

Quelle que soit leur origine, les retentissements cliniques conduisent à distinguer quatre types d'interactions médicamenteuses en fonction du danger que représente l'association :

- association contre-indiquée : à ne jamais délivrer ;
- association déconseillée : le risque existe mais, sans autre possibilité, on peut associer les médicaments ;

- association avec précautions d'emploi : nécessitant une surveillance initiale et/ou pendant le traitement ;
- association à prendre en compte : le médecin doit en tenir compte dans le suivi du traitement.

Afin d'illustrer ces notions, nous allons étudier différentes interactions.

Exemples d'interactions médicamenteuses

Association de médicaments à même effet indésirable : les hypolipidémiants

Le fénofibrate et la simvastatine sont deux médicaments hypolipidémiants respectivement hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant. Leur association a pour objectif de potentialiser l'action thérapeutique. Mais l'association de ces deux principes actifs est déconseillée.

APPLICATIONS PRATIQUES

Extraits de monographie du Vidal®

Zocor®, simvastatine

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

Atteinte musculaire/rhabdomyolyse : la simvastatine, comme les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, provoque parfois des atteintes musculaires. [...] L'atteinte musculaire prend quelquefois la forme d'une rhabdomyolyse. Le risque d'atteinte musculaire est accru par une augmentation de l'activité inhibitrice plasmatique de l'HMG-CoA réductase.

Comme pour les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse dépend de la dose.

Lipanthyl®, fénofibrate

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates.

En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et en particulier en cas de maladie musculaire préexistante.

■ Questions

38. Donnez la définition des termes :

a) potentialiser ;

b) association déconseillée.

39. À l'aide des extraits du Vidal® ci-dessus, expliquez pourquoi il faut, si possible, éviter cette association.

Réponses

38. Définition des termes.

a) Potentialisation : association de deux médicaments ayant des propriétés pharmacologiques différentes. Les effets thérapeutiques sont supérieurs à ceux des médicaments pris séparément.

b) Association déconseillée : le risque de voir apparaître un effet indésirable existe, mais, sans autre solution thérapeutique, on peut les associer. Il faut évaluer la balance « bénéfice-risque » de cette association, c'est-à-dire se demander si l'amélioration thérapeutique est essentielle et l'effet indésirable acceptable.

39. La simvastatine et le fénofibrate sont des principes actifs pouvant provoquer des atteintes musculaires et, dans les cas les plus graves, des rhabdomyolyses. L'association de médicaments ayant les mêmes effets indésirables augmente la fréquence d'apparition (risque majoré) de ces effets. Le prescripteur les associera uniquement en cas de nécessité thérapeutique, sous surveillance clinique (apparition de myalgies) et biologique (surveillance des CPK d'origine musculaire).

Interaction médicamenteuse d'origine pharmacodynamique : un neuroleptique

---

CAS DE COMPTOIR

Monsieur X. vous présente l'ordonnance suivante :
Solian® (amisulpride) 400 mg deux fois par jour.
Qsp 1 mois.
Il se plaint d'effets indésirables : tremblements, hypertonie, hypersalivation, hypokinésie. Ces symptômes correspondent au syndrome extrapyramidal ou pseudoparkinsonien, effet secondaire classique des neuroleptiques.

Questions

1. **Expliquez pourquoi les agonistes dopaminergiques sont contre-indiqués pour compenser ce syndrome pseudoparkinsonien.**

2. **Quelle autre classe thérapeutique peut être prescrite pour diminuer ces effets secondaires ?**

Réponses

1. L'amisulpride est un neuroleptique. Il se fixe aux récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Il n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques ni pour d'autres neurorécepteurs de type histaminique, cholinergique et adrénergique.

   Les agonistes dopaminergiques sont contre-indiqués car il y aura un antagonisme réciproque entre l'agoniste dopaminergique et les antagonistes dopaminergiques que sont les neuroleptiques (les deux molécules ont une affinité pour les mêmes sites de fixation : se fixera en priorité celui qui a la plus forte affinité, soit la plus faible DE_{50}). C'est une interaction d'origine pharmacodynamique.

2. Autre classe thérapeutique pouvant être prescrite pour diminuer ces effets secondaires : pour soigner ce syndrome pseudoparkinsonien, on administre des anticholinergiques (antagonistes muscariniques), par exemple : tropatépine (Lepticur®), trihexyphénidyle (Artane®). Il existe au niveau du SNC un équilibre entre les voies dopaminergiques et le système cholinergique. L'administration d'antagonistes dopaminergiques a modifié l'équilibre existant entre la dopamine et l'acétylcholine au niveau du locus niger (siège du contrôle de la motricité dans le cerveau). Le fonctionnement, bien que normal de l'acétylcholine, semble alors trop important, provoquant les tremblements, l'hypertonie et l'akinésie. En bloquant le système cholinergique, ces troubles de la motricité sont limités.

Interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique absorption) : Sintrom® et Ulcar®

CAS DE COMPTOIR

Monsieur Y. est traité depuis plusieurs semaines par Sintrom® 4 mg/jour (acénocoumarol). Son traitement est stabilisé et régulièrement contrôlé biologiquement par la mesure de l'INR.
Monsieur Y. souffre de « brûlures gastriques » et souhaite prendre de l'Ulcar® (sucralfate).
Une interaction nécessitant des précautions d'emploi existe entre ces deux médicaments.

Question

3. **Que pouvez-vous lui conseiller ?**

Réponse

3. L'interaction est d'origine pharmacocinétique. Le sucralfate qui tapisse la muqueuse gastrique empêche l'absorption digestive de l'acénocoumarol par adsorption. Il faut espacer les prises si on veut maintenir ces deux médicaments. Le sucralfate doit être pris à distance (plus de deux heures, si possible) de l'anticoagulant oral.

Interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique (distribution plasmatique, métabolisme) : Sintrom® et Daktarin®

CAS DE COMPTOIR

Monsieur Y., traité par Sintrom®, souffre d'une mycose buccale. Son dentiste lui prescrit du gel buccal de Daktarin® (miconazole).

Question

4. Peut-il associer les deux médicaments ? Justifiez votre réponse.

Réponse

4. L'association de miconazole avec l'acénocoumarol est contre-indiquée. Il s'agit d'une interaction d'origine pharmacocinétique. Deux étapes sont concernées car le miconazole augmente la forme circulante libre de l'acénocoumarol (distribution plasmatique) et inhibe son métabolisme.

   Les répercussions cliniques, du fait de l'importance thérapeutique de Sintrom®, peuvent être vitales : n'oublions pas que l'acénocoumarol est un médicament à marge thérapeutique étroite. En cas d'association, le risque est une augmentation de la concentration plasmatique en anticoagulant pouvant mener à des hémorragies éventuellement graves.

   On ne peut donc pas associer ces deux médicaments. Il est préférable de contacter le médecin pour changer d'antifongique.

Interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique (métabolisme) : millepertuis et contraception orale

---

CAS DE COMPTOIR

Mme V. veut vous acheter, sur les conseils d'une amie, un médicament de phytothérapie car elle se sent un peu déprimée. Elle souhaite prendre du millepertuis. Mme V. ne suit pas d'autre traitement mais « prend la pilule ».

Question

5. Peut-elle associer les deux médicaments ? Justifiez votre réponse.

Réponse

5. Le millepertuis est une plante utilisée sans AMM, alors qu'elle a une action sur le métabolisme hépatique (c'est un inducteur enzymatique). L'interaction est donc d'origine pharmacocinétique.

   Le millepertuis augmente la synthèse des enzymes et accélère le métabolisme des médicaments associés biotransformés par ces mêmes enzymes.

   Le risque d'associer cet inducteur avec la contraception hormonale est la diminution de la concentration plasmatique du contraceptif oral avec un risque d'inefficacité du traitement : les concentrations plasmatiques peuvent être en dessous du seuil thérapeutique, surtout si la patiente prend une pilule mini- ou microdosée.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

40. **Des médicaments qui augmentent le nombre d'enzymes participant à leur métabolisme propre et/ou à celui d'autres médicaments sont-ils des médicaments inducteurs ou inhibiteurs ?**

41. **Vrai ou faux ? Une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques est non dialysable.**

42. **Les médicaments liés aux protéines plasmatiques le sont essentiellement à l'albumine. Chez un malade présentant une hypoalbuminémie, l'effet de ces médicaments est-il accru ou diminué ?**

43. **Vrai ou faux ? En général, les principes actifs diffusent plus facilement dans des organes richement vascularisés.**

44. **Quelle affirmation est inexacte ? L'effet agoniste et antagoniste.**
    a) L'effet agoniste d'un médicament est un effet qui renforce l'action d'une substance physiologique.
    b) L'effet antagoniste d'un médicament est un effet qui limite l'action d'une substance physiologique.
    c) L'effet antagoniste compétitif agit sur la fabrication d'une substance physiologique.
    d) Les bêtabloquants sont un exemple d'antagoniste compétitif.
    e) Les molécules bêta-2-mimétiques ont une action agoniste sur les récepteurs adrénergiques.

45. **Quelle affirmation est inexacte ? La forme liée et la forme libre.**
    a) La forme liée d'un médicament est la forme pharmacologiquement active.
    b) La forme libre est la forme pharmacologiquement active.
    c) La forme liée constitue un « réservoir de médicament ».
    d) La forme liée représente une liaison avec les protéines (albumine) du sang.
    e) Le pourcentage forme libre-forme liée définit la distribution plasmatique.

46. **Quelle affirmation est exacte ? La demi-vie d'élimination d'un médicament :**
    a) est le temps nécessaire pour que l'organisme l'élimine ;
    b) correspond au temps pendant lequel le médicament est actif ;
    c) est toujours plus courte quand le médicament est administré avant un repas ;
    d) est un élément indispensable à connaître pour établir le mécanisme d'action du médicament ;
    e) est le temps au bout duquel la concentration plasmatique a diminué de moitié.

47. **Qu'appelle-t-on « marge thérapeutique » ?**
    a) La dose minimale à donner pour voir apparaître un effet physiologique.
    b) La dose maximale à donner pour ne pas voir apparaître un effet physiologique.
    c) L'écart (ou rapport) entre le seuil d'efficacité et le seuil de toxicité.
    d) Le bénéfice réalisé par le pharmacien sur la vente du médicament.

48. Parmi les propositions suivantes, une ne correspond pas à un type de biotransformation que peut subir un médicament. Laquelle ?
a) L'oxydation.
b) La réduction.
c) La digestion.
d) L'hydrolyse.
e) La conjugaison.

49. Quelle affirmation est inexacte ? Les voies d'élimination sont :
a) la voie urinaire ;
b) la voie pulmonaire ;
c) la voie nasale ;
d) la voie fécale ;
e) la sueur, les larmes, le lait.

50. Quelle affirmation est inexacte ?
a) L'alcool s'élimine par voie pulmonaire.
b) Le tabac et l'alcool traversent la barrière hémato-encéphalique et placentaire.
c) Toutes les substances volatiles sont éliminées par la voie urinaire.
d) Certains produits se concentrent dans le lait maternel.
e) Certains produits s'accumulent dans la peau et les phanères.

51. Quelle affirmation est inexacte ? Le métabolisme :
a) est indispensable à l'activité d'une prodrogue ;
b) est le plus important lorsqu'il est hépatique ;
c) comprend des réactions d'hydrolyse ;
d) n'a lieu que lors du premier passage hépatique ;
e) est une phase importante de la pharmacocinétique.

52. Quelle affirmation est exacte ? Par biodisponibilité, on désigne en pharmacologie :
a) un médicament disponible en pharmacie ;
b) un médicament d'origine biologique ;
c) le pourcentage de médicament qui est absorbé à partir de la forme galénique ;
d) le pourcentage de médicament qui pénètre dans le cerveau ;
e) le pourcentage de médicament qui est éliminé dans l'urine.

53. L'effet inducteur enzymatique d'un médicament, type phénobarbital (Gardénal®), a généralement pour conséquences :
a) une augmentation de sa demi-vie plasmatique ;
b) une accélération de son inactivation ;
c) une augmentation de ses effets ;
d) une accélération du catabolisme de certains autres médicaments ;
e) une diminution de sa demi-vie plasmatique.

54. Quelle affirmation est inexacte ? Un médicament à libération prolongée (LP), permet :
a) l'écrêtement des pics ;
b) une meilleure observance ;
c) une administration plus fréquente du médicament ;
d) de maintenir la concentration sanguine la plus stable possible ;
e) de limiter l'apparition des effets secondaires.

55. Quelles affirmations sont inexactes ? L'effet de premier passage hépatique (PPH) :

a) est important pour les médicaments pris par voie parentérale ;
b) est important pour les formes orales ;
c) est important pour les formes *per os* ;
d) est limité pour les patchs traitant la ménopause ;
e) est important pour les formes locales.

56. Quelle affirmation est inexacte ? L'association codéine-paracétamol :

a) permet une synergie d'action ;
b) correspond à un traitement antalgique de niveau I ;
c) permet de baisser les doses de chaque principe actif.

57. Le volume de distribution (Vd) est le volume théorique dans lequel le médicament se distribuerait s'il était partout à la même concentration que dans le plasma. Il représente :

a) la faculté que possède le principe actif à diffuser ;
b) la faculté que possède le principe actif à passer dans le sang ;
c) la faculté que possède le principe actif à se dissoudre dans l'estomac.

■ Réponses

40. Médicaments inducteurs.

41. Vrai.

42. Effet accru.

43. Vrai.

44. Effet agoniste et antagoniste : c).

45. Forme liée et forme libre : a).

46. Demi-vie : e).

47. Marge thérapeutique : c).

48. Biotransformation : c).

49. Voies d'élimination : c).

50. c).

51. Métabolisme : d).

52. Biodisponibilité : c).

53. Effet inducteur enzymatique : b), d) et e).

54. Libération prolongée : c).

55. Premier passage hépatique : a), e).

56. Association codéine-paracétamol : b).

57. Volume de distribution : a).

Toxicologie

CHAPITRE 1
Généralités

Définition de la toxicologie

La toxicologie est la science des poisons. Toute substance est potentiellement un poison. Ce sont la dose et la voie d'administration qui déterminent la toxicité d'un produit.

L'objectif de la toxicologie est d'analyser l'origine des substances, leurs effets sur l'organisme, leur mécanisme d'action, les doses d'apparition de cette toxicité ainsi que les moyens de lutter contre leurs actions nocives.

Toute substance chimique étrangère à l'organisme est appelée « xénobiotique ». C'est donc l'action des xénobiotiques (par exemple, les médicaments) que nous allons étudier.

Facteurs influençant la toxicité

Plusieurs facteurs vont influer la toxicité d'un xénobiotique :
- les propriétés physico-chimiques de la substance : capacité à traverser les membranes de l'organisme, liposolubilité, ionisabilité ;
- les voies d'administration ;
- le rythme de l'administration : la toxicité peut être due à l'association de xénobiotiques entre eux ;
- l'état physiologique du receveur : âge, sexe, poids et masse corporelle, capacité enzymatique ;
- l'état pathologique : une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque modifie le devenir du xénobiotique dans l'organisme. Ces changements cinétiques peuvent provoquer une toxicité inattendue aux doses utilisées.

Types de toxicité

On distingue plusieurs types de toxicité :
- la *toxicité aiguë* : liée à l'absorption d'une forte quantité de produit, ses signes cliniques se manifestent très vite après l'ingestion ;
- la *toxicité à moyen terme* ou *toxicité subaiguë* : le xénobiotique est réadministré pendant une période plus longue, mais ne dépassant pas trois mois ;
- la *toxicité chronique* : le xénobiotique est administré sur le long terme (plus de trois mois). La quantité de toxique administrée peut être faible, mais les prises sont répétées. La toxicité apparaît par cumul. On parle alors de « toxicité cumulative ». C'est le cas, par exemple, de l'intoxication au plomb (saturnisme) : le toxique se trouve

dans les canalisations d'eau ou dans les peintures. On peut citer également l'intoxication à l'amiante : les effets toxiques (pulmonaires) apparaissent après de nombreux mois (voir années) d'exposition aux poussières d'amiante ;

- la *toxicité chimique* : le xénobiotique est toxique en réagissant chimiquement avec l'organisme ;
- la *toxicité métabolique* : la toxicité est due aux produits du métabolisme du xénobiotique ;
- la *toxicité génétique* : les effets provoqués par le xénobiotique affectent le génome humain. Il existe trois types de toxicité génétique : la mutagenèse, la cancérogenèse, la tératogenèse ;
- l'*immunotoxicité* : concerne le système immunitaire. Il existe deux grands types de toxicité immunologique :
  - l'immunosuppression (risque infectieux) ;
  - l'immunostimulation (réactions allergiques pouvant conduire à un choc anaphylactique. Cette réaction d'hypersensibilité est possible avec n'importe quel médicament).

Traitement des intoxications

Face à une intoxication, il faut agir le plus rapidement possible pour en limiter la gravité. En fonction du toxique concerné, plusieurs traitements sont possibles :

- arrêt de l'exposition au toxique : toujours en priorité ;
- traitement symptomatique : contrôle des fonctions vitales de l'organisme ;
- administration d'un antidote, s'il existe : permet de neutraliser la toxicité ;
- traitement évacuateur et épurateur : permet d'accélérer l'élimination du toxique.

L'étude des effets des médicaments ne s'arrête pas à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les professionnels de santé contrôlent les effets des médicaments inattendus ou liés à une utilisation sur une longue période afin d'adapter la thérapeutique à des connaissances sans cesse réactualisées. C'est le domaine de la pharmacovigilance.

Tous ces éléments vont être développés dans des exercices, à partir d'extraits de monographies du Vidal®.

CHAPITRE 2

Toxicités, accoutumance, dépendance, traitements substitutifs, dopage, intoxications volontaires, végétaux toxiques, pharmacovigilance

Toxicité génétique : Novatrex®, méthotrexate

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Novatrex®, méthotrexate.

> ▹ ***Grossesse/Allaitement***
>
> ***Grossesse***
> Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et mutagène.
> En clinique, quelques cas ponctuels de malformation ont été décrits.
> Compte tenu de ces éléments, ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.
> Il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité.
> Une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue, et elle devra être poursuivie 3 mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et 5 mois chez les hommes.

Questions

1. **Que signifient les termes :**
   a) tératogène ;
   b) mutagène.
2. **À quel type de toxicité ces mots font-ils référence ?**
3. **Citez deux autres médicaments présentant cette toxicité.**

Réponses

1. *Définition des termes :*
   a) Tératogène : substance qui, administrée à la femme enceinte, induit l'apparition de malformations et/ou de dysfonctionnements congénitaux pouvant entraîner la mort du fœtus.
   b) Mutagène : interaction entre un toxique et un gène pouvant entraîner sa mutation.
2. *Type de toxicité : il s'agit de la toxicité génétique (mutagenèse, cancérogenèse, tératogenèse). Cela correspond à une altération durable de l'ADN cellulaire qui est modifié directement ou qui subit un mauvais réarrangement ou une réparation défectueuse. La cancérogenèse correspond à la capacité d'une substance à provoquer l'apparition ou à accélérer le développement de cellules cancéreuses (amiante, tabac, etc.).*
3. *Autres substances à toxicité identique :*
   - *Substances tératogènes : isotrétinoïne (Roaccutane®) ; ribavirine (Rébétol®, Copegus®).*
   - *Substances mutagènes : anticancéreux ; soleil (UV).*

Toxicité immunologique, médicaments photosensibilisants : Tolexine®, doxycycline

---

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Tolexine®, doxycycline.

> ▹ ***Grossesse/Allaitement***
>
> ***Grossesse***
>
> Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.
En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.
À partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

▹ ***Mises en gardes/Précautions d'emploi***
Ne pas s'exposer directement au soleil ou aux rayonnements UV.
En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux UV pendant le traitement, qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.

Questions

4. Que signifient le terme photosensibilisation ?

5. À quel type de toxicité correspond la photosensibilisation ?

6. Pourquoi la doxycycline est-elle contre-indiquée pendant la grossesse ?

7 Citez des exemples de médicaments photosensibilisants.

Réponses

4. *Photosensibilisation : risque de réactions cutanées en cas d'exposition solaire associée à la prise de médicament (par voie générale ou locale).*

5. *Toxicité de la photosensibilisation : il s'agit d'une réaction d'hypersensibilisation, donc d'une immunotoxicité. Outre ces réactions d'hypersensibilité, la toxicité immunologique produit :*
- *des effets immunosuppresseurs avec des médicaments responsables d'aplasie médullaire (interféron) ou de neutropénie (AINS) ;*
- *des effets inducteurs d'une auto-immunité (les sels d'or sont impliqués dans l'apparition de maladies auto-immunes).*

6. *Grossesse et contre-indications : la doxycycline n'est ni tératogène ni mutagène, mais sa prise pendant la grossesse peut provoquer une coloration définitive des dents de lait de l'enfant. C'est la raison pour laquelle elle est contre-indiquée pendant la grossesse.*

7. *Autres médicaments photosensibilisants : les* tableaux 1. et 2. *ci-après citent des médicaments photosensibilisants administrés par voie générale et par voie locale (Liste non exhaustive).*

Antibiotiques	Ofloxacine, péfloxacine, sulfaméthoxazole Norfloxacine, cyclines
AINS	Piroxicam, diclofénac, ibuprofène, kétoprofène, célécoxib, acide tiaprofénique
Cancérologie	Méthotrexate, vinblastine, bléomycine, fluorouracile
Psychiatrie, neurologie	Imipramine, fluoxétine, clozapine, alprazolam, carbamazépine
Antihistaminiques (H_1)	Alimémazine, prométhazine
Cardiologie	Amiodarone, quinidine, diltiazem, nifédipine, hydrochlorothiazide, furosémide, fénofibrate
Dermatologie	Isotrétinoïne

Tab. 1. **Médicaments photosensibilisants administrés par voie générale.**

AINS	Kétoprofène, piroxicam
Antiseptiques	Éosine
Antiacnéiques	Trétinoïne, isotrétinoïne, peroxyde de benzoyle
Antihistaminiques (H1)	Prométhazine

Tab. 2. **Médicaments photosensibilisants administrés par voie locale.**

Accoutumance et dépendance : Skénan® LP 100, sulfate de morphine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Skénan® LP 100, sulfate de morphine.

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

Mises en garde

L'augmentation des doses, même si celles-ci sont élevées, ne relève pas le plus souvent d'un processus d'accoutumance.

Une demande pressante et réitérée nécessite de réévaluer fréquemment l'état du patient. Elle témoigne le plus souvent d'un authentique besoin en analgésique, à ne pas confondre avec un comportement addictif.

En cas de traitement prolongé, l'arrêt brutal entraîne un syndrome de sevrage, caractérisé par les symptômes suivants : anxiété, irritabilité, frissons, mydriase, bouffées de chaleur, sudation, larmoiement, rhinorrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhées, arthralgies. On évitera l'apparition de ce syndrome de sevrage par une diminution progressive des doses.
La morphine est un stupéfiant pouvant donner lieu à une utilisation détournée (mésusage) : dépendance physique et psychique peuvent alors s'observer, ainsi qu'une tolérance (accoutumance) se développant à la suite d'administrations répétées.
Des antécédents de toxicomanie permettent toutefois la prescription de morphine si celle-ci apparaît indispensable au traitement de la douleur.

Précautions d'emploi

Sportifs : la morphine peut induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Questions

8. **Que signifient les termes suivants :**
   a) accoutumance ;
   b) syndrome de sevrage ;
   c) mésusage ;
   d) dépendance physique ;
   e) dépendance psychique ;
   f) dopage.
9. **Donnez la durée de prescription du Skénan® et ses conditions de délivrance.**
10. **Les stupéfiants sont des médicaments toxicomanogènes. Donnez la définition de ce terme et expliquez pourquoi la morphine est toxicomanogène.**
11. **En cas d'overdose, on peut administrer un antidote. Donnez la définition de ce terme, citez l'antidote utilisé et son mécanisme d'action.**

Réponses

8. *Définition des termes :*
   a) *Accoutumance ou tolérance : nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets physiologiques.* Exemple : *les benzodiazépines.*
   b) *Syndrome de sevrage : lors de l'arrêt brutal d'un traitement ou de l'administration d'un antagoniste spécifique, un état de manque apparaît. D'où la nécessité de diminuer progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement.*
   L'état de manque correspond aux troubles psychiques et/ou physiques liés à l'arrêt brutal d'un médicament pris de façon chronique. Exemples : *les corticoïdes ou la morphine.*
   c) *Mésusage : utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP).* Exemple : *l'utilisation des bêtablo-quants (propranolol, Avlocardyl®) pour augmenter les capacités de concentration lors d'une épreuve sportive ou d'un examen, limiter la tachycardie liée au stress.*
   d) *Dépendance physique ou addiction : besoin de reprendre la drogue pour éviter les troubles physiques provoqués par l'arrêt brutal de la prise. Un état de manque apparaît.* Exemple : *la dépendance au phénobarbital (Gardénal®) est très forte.*

e) *Dépendance psychique ou assuétude : envie irrésistible de se procurer de la drogue en cas d'arrêt.* Exemples : *la cocaïne, les amphétamines.*

f) *Dopage : procédé destiné à améliorer artificiellement les performances physiques ou mentales d'un individu. La liste des médicaments et des procédés dopants interdits par le ministère de la Jeunesse et des Sports est mise à jour tous les ans et peut se consulter dans le Vidal® par exemple ou sur le site de l'AFSSAPS.*

9. *Skénan® :*

a) *Prescription : la prescription d'un stupéfiant est réservée :*
- *à un médecin ;*
- *à un chirurgien-dentiste, pour l'usage de l'art dentaire ;*
- *à une sage-femme, dans les limites de la liste publiée par arrêté ;*
- *à un directeur de laboratoire d'analyses biologiques et médicales lorsqu'elle est directement liée à l'exercice de la biologie ;*
- *à un vétérinaire, pour la médecine vétérinaire.*

La prescription indique, en toutes lettres, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage.

La prescription ne peut être faite pour une durée de traitement supérieure à 28 jours.

Depuis le 1er juillet 1999, les prescriptions sont effectuées sur des ordonnances sécurisées qui remplacent les carnets à souche.

b) *Conditions de délivrance : la dispensation des stupéfiants par le pharmacien ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée* dans les trois jours *suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée restant à courir.*

Le pharmacien est tenu de déconditionner la spécialité pour ne délivrer que le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

L'acquisition de stupéfiants par le pharmacien d'officine ne nécessite plus de carnets à souche. Toutefois, les anciens carnets à souche doivent être conservés trois ans à partir de leur dernière utilisation (pour plus d'information, se reporter à la partie « *Législation pharmaceutique et vétérinaire* »).

10. *Médicaments toxicomanogènes : est dite « toxicomanogène » toute substance dont l'utilisation entraîne une dépendance psychique (assuétude) et/ou physique (addiction).*

La toxicomanie est l'utilisation de substances toxicomanogènes à des fins non thérapeutiques.

Le Skénan® (comme tous les morphiniques) procure une impression de bien-être, d'euphorie à l'origine de la toxicomanie.

11. *Antidote et mécanisme d'action : les antidotes sont des substances dont le but est d'empêcher – de neutraliser – l'action du toxique lorsque l'état clinique du patient est stabilisé. L'antidote de la morphine est la naloxone (Narcan®), antagoniste pur, spécifique et compétitif des opiacés. Ici, l'antidote s'oppose à la morphine par compétition au niveau de son site de fixation sur les récepteurs morphiniques.*

Lors d'une intoxication, il s'agit dans un premier temps de rétablir les fonctions vitales de l'organisme (cœur, respiration, conscience). Lorsque l'état du patient le permet et que l'identification du toxique est réalisée, on pourra alors administrer un antidote s'il existe.

Traitements substitutifs, dépendance à la morphine : Subutex®, buprénorphine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Subutex®, buprénorphine.

> ▹ ***Indications***
> Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.
>
> ▹ ***Effets indésirables***
> La survenue des effets indésirables dépend du seuil de tolérance, plus élevé chez les toxicomanes que dans la population générale.

■ Questions

12. Que signifient les termes :

a) pharmacodépendance ;

b) tolérance.

13. Expliquez le but d'un traitement substitutif.

14. Pourquoi ne peut-on pas arrêter brutalement un traitement aux opiacés ?

15 Citez d'autres substances responsables d'accoutumance et de dépendance.

■ Réponses

12. *Définitions des termes :*

a) Pharmacodépendance : dépendance à un produit ayant des effets pharmacologiques, besoin impérieux de reprendre le toxique pour supprimer un état de manque (ou un état de malaise) et/ou retrouver une sensation agréable. Deux dépendances sont décrites : dépendance physique (ou addiction) et dépendance psychique (ou assuétude). Les définitions de ces termes sont données ci-dessus (voir « Accoutumance et dépendance »).

b) Tolérance ou accoutumance : besoin d'augmenter les doses de toxiques pour obtenir les mêmes effets physiologiques.

13. *But d'un traitement substitutif : les traitements substitutifs ont pour fonction de rendre au toxicomane sa liberté par rapport à la dépendance de la drogue. Les traitements se font en accord avec le patient. En plus d'une aide sociale et psychologique, il est possible d'être amené à prescrire des médicaments qui vont l'aider à diminuer sa dépendance envers le toxique.*

Les principaux traitements substitutifs concernent la dépendance aux opiacés, à l'alcool et à la nicotine.

Morphinique de longue durée et peu euphorisant, le Subutex® est prescrit dans le cas de dépendance aux opiacés.

14. *Arrêt d'un traitement aux opiacés : la toxicomanie mène à une augmentation du taux des récepteurs morphiniques dans le système nerveux central (SNC). Lors d'un arrêt brutal et prolongé de la drogue, l'organisme ne peut pas réguler instantanément le nombre de ces récepteurs, ce qui conduit à l'apparition de l'état de manque.*

    Le syndrome de sevrage est caractérisé par des effets physiques (sueurs, larmoiements, catarrhe, mydriase, douleurs musculaires et crampes, troubles digestifs, hyperthermie, hypertension) et psychiques (anxiété, agressivité et hallucinations). Le traitement de l'état de manque se fait par l'administration de neuroleptique et de l'antihypertenseur à action centrale la clonidine (Catapressan®).

15. *Autres substances responsables d'accoutumance et de dépendance :*
    - *Famille de molécules responsables d'accoutumance : les benzodiazépines.*
    - *Famille de molécules responsable de dépendance : l'alcool, la cocaïne, les benzodiazépines (diazépam, alprazolam, etc.).*

Traitements substitutifs, dépendance à l'alcool : Lexomil®, bromazépam

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Lexomil®, bromazépam.

▹ ***Classification***
Anxiolytique.

▹ ***Indications***
Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

▹ ***Effets indésirables***
Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.
Effets indésirables neuropsychiatriques (*cf. Mises en garde/Précautions d'emploi*) :
Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
Confusion, baisse de vigilance, voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
Modifications de la libido.

▹ ***Surdosage***

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).
En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.
En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.
Une surveillance particulière des fonctions cardiorespiratoires en milieu spécialisé est recommandée.
L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.
L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

Questions

16. Comment s'appellent les substances provoquant les dépendances physiques et/ou psychiques ?

17. Citez d'autres médicaments provoquant ces dépendances.

18. Par quel protocole traite-t-on la dépendance à l'alcool ?

19. Quels types de traitement utilise-t-on en cas de surdosage en bromazépam ?

20. Les anxiolytiques ont une législation particulière. Laquelle ?

21. Quel est le danger à associer les benzodiazépines à des dépresseurs du SNC ?

Réponses

16. *Substances provoquant des dépendances : ces substances provoquant les dépendances physiques et/ou psychiques sont dites « substances toxicomanogènes ».*

17. *Autres substances toxicomanogènes : opiacés, barbituriques (phénobarbital), amphétamines et dérivés, tabac, alcool...*

18. *Traitement protocolaire de la dépendance à l'alcool : outre le suivi psychologique et social indispensable au traitement du sevrage alcoolique, on peut adjoindre :*
- *un traitement psychotrope à base de benzodiazépine (dont le bromazépam) pour prévenir le syndrome de sevrage (delirium tremens) ;*
- *un apport vitaminique en vitamine B1 (thiamine) B6 (pyridoxine) et PP (nicotinique) carencées par un métabolisme hépatique excessif de l'alcool.*

Pour maintenir l'abstinence, deux catégories de produits peuvent être prescrites :

- *les médicaments visant à réduire l'appétence pour l'alcool : acamprosate (Aotal®) et naltrexone (Revia®) ;*
- *les médicaments à effet antabuse : disulfirame (Esperal®), par exemple. L'association de ce médicament avec l'alcool provoque l'apparition de désagréments physiques (nausées, rougeurs, tachycardie, céphalées, etc.) visant à limiter la consommation d'alcool.*

19. *Traitements en cas de surdosage en bromazépam : deux traitements sont coappliqués en cas de surdosage, le traitement évacuateur et le traitement symptomatique. Un troisième traitement peut venir s'ajouter au traitement symptomatique, le traitement par antidote :*

- traitement évacuateur : *si le délai écoulé depuis l'ingestion est inférieur à une heure, que la nature du patient (adulte, enfant, nourrisson) le permet et que ce dernier est conscient, on peut envisager de le faire vomir. Si le patient est inconscient, on peut effectuer un lavage gastrique avec protection des voies aériennes ;*
- traitement symptomatique : *traitement instauré systématiquement et en priorité afin de maintenir les fonctions vitales de l'organisme. Ce sont des mesures thérapeutiques non spécifiques. Ce traitement consistera :*
  - *au* maintien de la fonction respiratoire : *libération des voies aériennes ; ventilation assistée (oxygène, intubation, respiration artificielle, etc.). Dans le cas d'une intoxication aux morphiniques mineurs ou majeurs, une réanimation cardio-respiratoire est toujours nécessaire ;*
  - *au* maintien de la fonction cardiovasculaire : *monitoring cardiaque, maintien de la volémie, maintien de l'équilibre hémodynamique, acidobasique, etc. ;*
  - *au* fonctionnement neurologique : *lutte contre les convulsions. Le diazépam sous forme IV est administré dans ce but, lors d'intoxication par des antidépresseurs tricycliques ou par l'isoniazide.*
- traitement par un antidote : *substance dont le but est d'empêcher l'action du toxique lorsque l'état clinique du patient est stabilisé. Il vient en plus d'un traitement symptomatique. L'antidote est un médicament dont l'action spécifique a pu être établie chez l'animal et chez l'homme. Il est capable d'améliorer le pronostic vital ou fonctionnel de l'intoxication en :*
  - *changeant la cinétique du toxique ;*
  - *et/ou diminuant les effets toxiques au niveau du récepteur ou de la cible spécifique.*

Dans le cas d'une intoxication au bromazépam on modifie la toxicodynamie en utilisant un antagoniste spécifique des récepteurs aux benzodiazépines : le flumazénil (Anexate®).

20. *Anxiolytiques et législation : les anxiolytiques ont une législation particulière. La durée de prescription des médicaments anxiolytiques est limitée à douze semaines. La dispensation par le pharmacien est effectuée mois par mois.*

Un seul médicament anxiolytique est prescrit pour une durée de quatre semaines, le Tranxène® 20 mg (clorazépate dipotassique). Ses formes dosées à 5 ou 10 mg peuvent être prescrites pour douze semaines.

Durée de prescription	DCI	Exemples de spécialité
Douze semaines	Alprazolam	Xanax®
	Bromazépam	Lexomil®
	Buspirone	Buspar®
	Chlordiazépoxide	Librax®
	Clobazam	Urbanyl®
	Clorazépate dipotassique (dosage unitaire 5 mg et 10 mg)	Tranxène® 5 mg Tranxène® 10 mg
	Diazépam	Valium®
	Hydroxyzine	Atarax®
	Lorazépam	Témesta®
	Méprobamate	Équanil®
	Nordazépam	Nordaz®
	Oxazépam	Séresta®
	Prazépam	Lysanxia®
Quatre semaines	Clorazépate dipotassique (dosage unitaire 20 mg)	Tranxène® 20 mg

Tab. 9.1 **Récapitulatif de la législation concernant les principaux anxiolytiques.**

21. *Association benzodiazépines et dépresseurs du SNC : les benzodiazépines sont également des dépresseurs du SNC. Associés à des antidépresseurs, des neuroleptiques (halopéridol, sulpiride), des antalgiques morphiniques ou de l'alcool, par exemple, ils majorent le risque de somnolence, augmentent le risque de troubles psychiques (sédation, confusions mentales, vertiges, etc.).*

L'association de médicaments présentant des effets secondaires ou indésirables identiques majore les risques d'apparition de ces effets.

Médicaments utilisés pour le dopage : Avlocardyl®, propranolol

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Avlocardyl®, propranolol.

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

Précautions d'emploi

Sportifs : l'attention des sportifs est attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

▹ ***Surdosage***

En cas de bradycardie ou de baisse tensionnelle excessive, on aura recours à l'administration par voie veineuse :

- d'atropine, 1 à 2 mg en bolus ;
- de glucagon à la dose de 10 mg en bolus lent, suivie, si nécessaire, d'une perfusion de 1 à 10 mg par heure ;
- puis, si nécessaire, soit d'isoprénaline en injection lente à la dose de 15 à 85 µg (l'injection sera éventuellement renouvelée, la quantité totale à administrer ne devant pas dépasser 300 µg), soit de dobutamine 2,5 à 10 µg/kg/min.

■ Questions

22. Donnez la définition du dopage.

23. Citez d'autres produits dopants.

24. Quel est l'objectif du traitement proposé en cas de surdosage ?

■ Réponses

22. *Définition du dopage : la loi n° 99-223 du 23 mars 1999, puis la loi n° 2006-405 du 5 avril 2006 codifiée dans le livre II (titre III) du Code du sport, donne la définition suivante en son article L. 232-9 du dopage :*

« Utilisation de substances ou de procédés de nature à modifier artificiellement les capacités d'un sportif ou à masquer l'emploi de substances ou procédés ayant cette propriété. »

23. *Autres produits dopants :*

- *Diurétiques : ils permettent d'accélérer l'élimination d'un produit interdit.*
- *Bêtabloquants : ils permettent de réguler le stress, d'augmenter la concentration et de diminuer les tremblements.*
- *Testostérone et anabolisants : ils sont utilisés pour augmenter la masse musculaire et l'agressivité du sportif.*
- *Glucocorticoïdes : utilisés pour leur action psychostimulante et anti-inflammatoire. Ils repoussent les limites de la fatigue.*

- *Hormones peptidiques : l'ACTH et l'hormone de croissance permettent d'augmenter la puissance musculaire ; l'EPO (érythropoïétine) et le dopage sanguin augmentent le taux d'érythrocytes et améliorent ainsi l'oxygénation.*
- *Bêta-2 agonistes (formotérol, salbutamol, terbutaline) ont une action bronchodilatatrice.*

24. *Traitement en cas de surdosage de propranolol : il s'agit d'un traitement symptomatique. Le traitement symptomatique est le traitement instauré systématiquement et en priorité afin de maintenir les fonctions vitales de l'organisme. Il est toujours appliqué en premier, quelle que soit la cause de l'intoxication. Il permet de restaurer la fonction cardiaque, la respiration et la conscience.*

L'administration d'isoprénaline ou de dobutamine va ensuite lutter contre la chute tensionnelle constatée ainsi que neutraliser la toxicité du propranolol. C'est un traitement spécifique par administration d'un antidote, ces deux molécules présentant un antagonisme pharmacologique avec les bêtabloquants.

Médicaments détournés de leur utilisation, intoxication involontaire : Diprosone®, bétaméthasone

---

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Diprosone®, bétaméthasone.

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

Mises en garde

- L'utilisation prolongée sur le visage de corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.
- En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.

■ Questions

25. L'utilisation des corticoïdes sur une longue période nécessite un sevrage. Expliquez ce phénomène.

26. Les corticoïdes à usage local peuvent être détournés de leur usage. Pourquoi ? Quels sont les risques pour le patient ?

Réponses

25. *Utilisation des corticoïdes et sevrage : l'arrêt brutal d'un corticoïde utilisé par voie locale provoque une réapparition du symptôme cutané (effet rebond). Lors d'une administration prolongée, à forte dose de corticoïde, l'organisme arrête la production de cortisol (rétrocontrôle négatif). Si l'on arrête brutalement le traitement, la concentration sanguine en corticoïde est trop faible pour produire un effet anti-inflammatoire. Il faut du temps pour que l'organisme fabrique à nouveau du cortisol. Il faut donc cesser le traitement progressivement pour éviter le syndrome de sevrage.*

26. *Détournement des corticoïdes et risques : les corticoïdes à usage local sont parfois utilisés pour blanchir la peau. Appliqués sur une grande étendue et sur une longue durée, ils exposent l'individu à l'apparition d'effets secondaires graves :*
- *atrophie cutanée, télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, fragilité cutanée ;*
- *retard de cicatrisation des plaies atones, escarres, ulcères de jambe, éruptions acnéiformes ou pustuleuses, hypertrichose ;*
- *infections secondaires, particulièrement sous pansement occlusif ou dans les plis, dermatoses allergiques de contact.*

Végétaux toxiques : Digoxine Nativelle®, digoxine

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Digoxine Nativelle®, digoxine.

▹ ***Surdosage***

Symptômes

- Troubles cardiaques avec perturbation de l'ECG potentiellement graves, voire mortels : tous les troubles de la conduction et de l'excitabilité peuvent être observés.
- Troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées), céphalées, vertiges, coloration en jaune de la vision.

Conduite d'urgence

- Dans le cas d'un surdosage thérapeutique : suppression complète du digitalique (ce qui suffit le plus souvent à faire disparaître les troubles) et repos au lit. S'abstenir d'antiarythmique ou d'isoprénaline à fortes doses ; en cas de bradycardie : atropine ; en cas d'hyperexcitabilité myocardique : phénytoïne, lidocaïne.
- Dans le cas d'une intoxication massive : hospitalisation dans un service spécialisé pour lavage gastrique précoce (moins de 3 heures après l'ingestion), pour surveillance par moniteur cardiaque et montée éventuelle d'une sonde endocavitaire en cas de bradycardie ou de troubles sévères de la conduction. Utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques Fab.

Questions

27. La digoxine est un principe actif **d'origine naturelle. De quelle plante et de quelle drogue est-elle extraite ?**

28. Citez quatre **autres plantes toxiques.**

29. Citez trois champignons mortels **et deux champignons toxiques.**

30. Expliquez la **méthodologie des traitements utilisés pour lutter contre l'intoxication.**

31. Citez une autre méthode **de traitement de l'intoxication.**

32. Citez trois toxiques dont **on connaît un antidote.**

Réponses

27. *Origine de la digoxine : la digoxine est extraite d'une plante, la digitale laineuse. Le principe actif est extrait de la feuille (= drogue = matériau utilisé en thérapeutique et n'ayant subi aucune préparation pharmaceutique).*

28. *Autres végétaux toxiques : colchique, belladone, datura, gui, if, etc.*

    Pour plus d'informations sur les principes actifs extraits de ces végétaux, voir la partie *« Pharmacognosie »*.

29. *Champignons mortels et champignons toxiques : les champignons sont régulièrement responsables d'intoxications involontaires plus ou moins graves.*
    - *Exemples de champignons mortels : amanite phalloïde, amanite printanière, amanite vireuse, galère marginée, cortinaire des montagnes, lépiote brun-rose, gyromitres.*
    - *Exemples de champignons toxiques : amanite tue-mouche, amanite panthère, inocybe de Patouillard, coprin noir d'encre.*

    Pour plus d'informations sur les champignons, voir la partie *« Botanique »*.

30. *Méthodologie des traitements utilisés contre l'intoxication :*
    - Traitement symptomatique : *le but de ce traitement est de vérifier les fonctions vitales de l'organisme. Il s'agit de les améliorer, de les restaurer avec suppression de la digoxine et traitement par l'atropine en cas de bradycardie, phénytoïne et lidocaïne en cas d'hyperexcitabilité du myocarde.*
    - Utilisation d'un antidote : *il permet de neutraliser la toxicité à l'aide d'un traitement spécifique. En cas d'intoxication massive par la digoxine : utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques Fab.*
    - Traitement évacuateur : *il permet de diminuer l'absorption du toxique, c'est-à-dire son passage en systémique : lavage gastrique dans les trois heures suivant l'ingestion.*

31. *Autre méthode de traitement : le traitement épurateur permet de faciliter l'élimination du toxique.*

32. *Toxiques et antidotes :*

Toxique	Antidote	DCI de l'antidote
Cyanure	EDTA dicobaltique (acide éthylène-diamine-tétra-acétique dicobaltique) sel dicobaltique de l'acide acétique	Kélocyanor®
	Hydroxocobalamine	Cyanokit®
Morphine	Naloxone	Narcan®
	Nalorphine	Nalorphine®
Benzodiazépine	Flumazénil	Anexate®
Monoxyde de carbone (CO)	Oxygène hyperbare	
Paracétamol	Acétylcystéine	
Héparine	Sulfate de protamine	



Toxiques, antidotes et DCI de l'antidote (liste non exhaustive...).

Lutte contre l'intoxication par des végétaux toxiques : Colchicine Opocalcium®, colchicine

---

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait de monographie du Vidal® 2007 : Colchicine Opocalcium®, colchicine.

▹ ***Surdosage***

Dose toxique aux environs de 10 mg.
Dose constamment mortelle au-delà de 40 mg.
Intoxication rare mais gravissime (30 % de mortalité), surtout volontaire.

Clinique

- Latence : 1 à 8 heures, en moyenne 3 heures.
- Troubles digestifs : douleurs abdominales diffuses, vomissements, diarrhées profuses, parfois sanglantes, entraînant une déshydratation (acidose métabolique) et des troubles circulatoires (hypotension).
- Troubles hématologiques : hyperleucocytose, puis leucopénie et hypoplaquettose par atteinte médullaire, coagulopathie de consommation.
- Polypnée fréquente.

- Alopécie le dixième jour.
- Toxicité rénale aiguë avec oligurie et hématurie.
- Évolution imprévisible. Mort, en général le deuxième ou troisième jour, par déséquilibre hydro-électrolytique, choc septique ou arrêt respiratoire (paralysie ascendante) ou collapsus cardiovasculaire.

Traitement

Pas d'antidote spécifique de la colchicine.
Inefficacité de l'hémodialyse (volume apparent de distribution élevé).
Surveillance clinique et biologique constante en milieu hospitalier.
Élimination du toxique par lavage d'estomac, puis par aspiration duodénale.
Traitement uniquement symptomatique : rééquilibration hydro-électrolytique, antibiothérapie générale et digestive massive, assistance respiratoire.

▹ ***Pharmacocinétique***

La fixation de la colchicine entraîne une accumulation tissulaire dès que la posologie journalière dépasse 1 mg, pouvant entraîner des effets toxiques.

▹ ***Mises en garde/Précautions d'emploi***

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.
En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

■ Questions

33. Quelles sont les doses usuelles et les doses maximales de la colchicine ?

34. Citez trois autres exemples de médicaments détournés de leur usage à des fins d'intoxication volontaire.

35. Qu'est-ce qu'un antidote ?

36. Quel est le but de l'utilisation de l'hémodialyse ?

37. Indiquez les différents traitements symptomatiques utilisables lors d'une intoxication.

38. Quel type de toxicité est évoqué par la pharmacocinétique ?

39. Expliquez pourquoi on trouve une mise en garde envers certains excipients au paragraphe des « Mise en garde/Précautions d'emploi » ?

■ Réponses

33. *Doses usuelles et maximales de la colchicine :*
- *Dose usuelle : 1 à 1,5 mg par jour pendant au moins cinq à huit jours après la disparition des douleurs lors de la crise de goutte et jusqu'à normalisation de l'uricémie.*
- *Doses maximales : 2 mg/prise et 4 mg/24 heures.*

34. *Autres médicaments détournés à des fins d'intoxication volontaire : d'autres médicaments peuvent être utilisés, comme la colchicine, pour des tentatives de suicide : les benzodiazépines, le paracétamol, les digitaliques, etc.*

35. *Définition d'un antidote : substance permettant de neutraliser spécifiquement un toxique.*

36. *But de l'hémodialyse : il s'agit d'un traitement évacuateur également nommé « épuration extrarénale ». Le but est d'éliminer de l'organisme les toxines dialysables par une filtration extracorporelle. C'est la technique la plus utilisée dans les services d'urgence lors des intoxications graves.*

La colchicine, du fait de son poids moléculaire trop élevé, n'est pas dialysable.

37. *Traitements symptomatiques utilisables lors d'une intoxication : le traitement symptomatique est le traitement instauré systématiquement et en priorité afin de maintenir les fonctions vitales de l'organisme :*

- maintien de la fonction respiratoire : *libérer les voies aériennes ; ventilation assistée (oxygène, intubation, respiration artificielle, etc.) ;*
- maintien de la fonction cardio-vasculaire : *monitoring cardiaque, maintien de la volémie, maintien de l'équilibre hémodynamique, acido-basique, etc. ;*
- fonctionnement neurologique : *lutte contre les convulsions ;*
- antibiothérapie générale et digestive pour éviter un choc septique.

38. *Type de toxicité évoqué par la pharmacocinétique : il s'agit de la toxicité cumulative. Le toxique s'accumule dans l'organisme et atteint des doses toxiques pour l'individu.*

39. *Excipients et mise en garde : les excipients présentés ici font partie de la liste des excipients à effets notoires. Du fait de leur toxicité, ils nécessitent des précautions d'emploi lors de leur utilisation par certains patients. La liste de ces excipients est remise à jour régulièrement sur le site de l'Afssaps.*

Ici, il s'agit d'avertir le patient du risque de diarrhée due à une malabsorption des sucres.

Pharmacovigilance : Tasmar®, tolcapone

APPLICATIONS PRATIQUES

Extrait du communiqué de presse de l'Afssaps concernant la levée de suspension d'AMM du Tasmar® (tolcapone) daté du 15 septembre 2005.

Tasmar® : levée de suspension de l'AMM et nouvelles conditions de prescription et de surveillance des patients : « Tasmar® est un médicament antiparkinsonien dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été suspendue dans toute l'Europe en décembre 1998, en raison notamment de sa toxicité hépatique. En 2004, l'Agence européenne des médicaments (EMEA) a levé la suspension compte tenu des résultats d'une étude clinique et des données de pharmacovigilance issues des pays où l'AMM n'a pas été retirée. La remise à disposition de Tasmar® est assortie d'importantes modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice patient. Tasmar® sera remis sur le marché français par les laboratoires ICN le 1er octobre 2005. »

Questions

40. Qu'est-ce que la « pharmacovigilance » ?
a) Donnez-en une définition.
b) Quels sont les organismes en charge de la pharmacovigilance ?
c) Quelles sont leurs missions ?

41. Citez quatre professionnels de santé concernés par la pharmacovigilance.

42. Décrivez succinctement une procédure d'enquête de pharmacovigilance.

Réponses

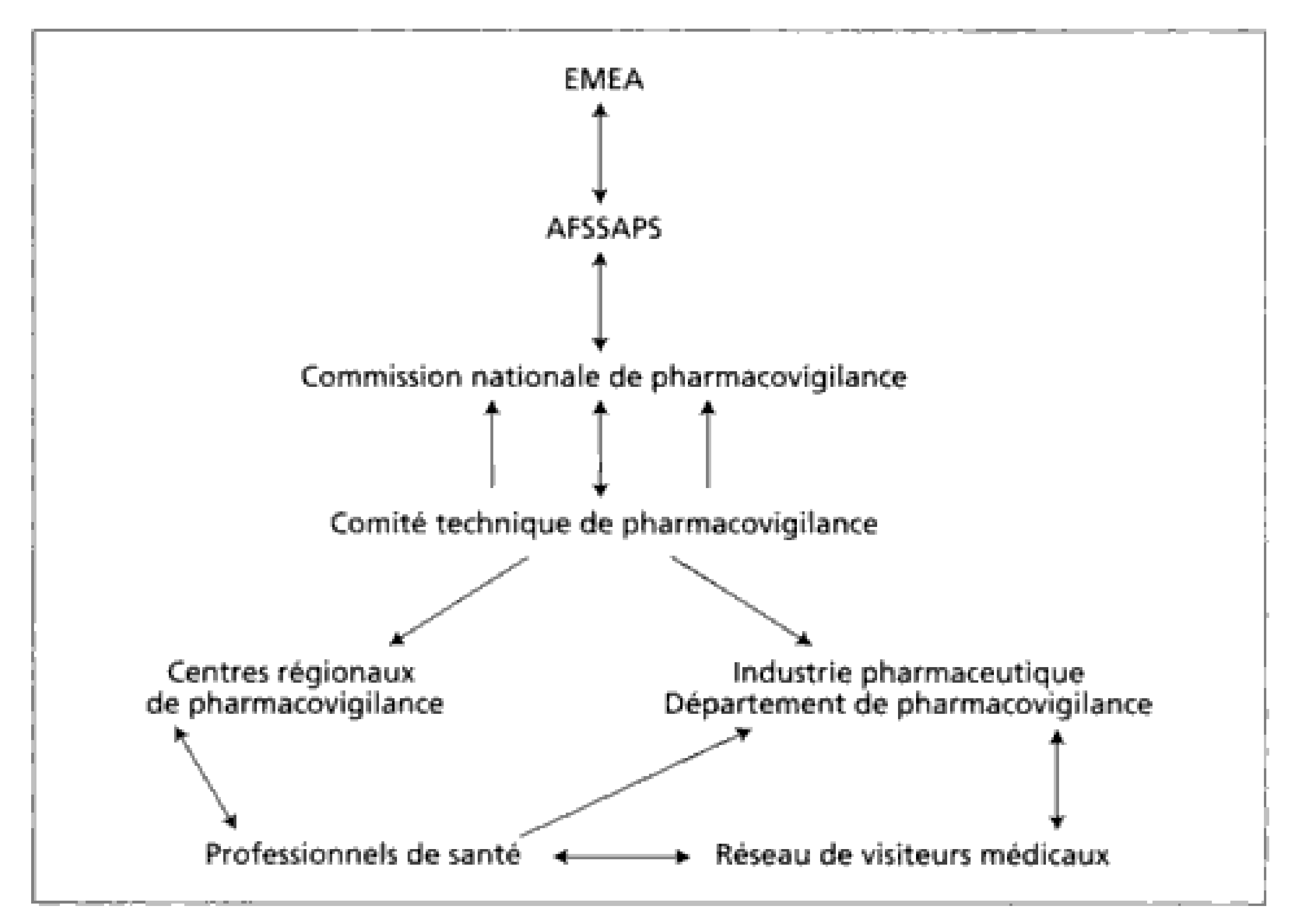
40. *Pharmacovigilance :*

a) Définition : la pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet(s) indésirable(s) des médicaments résultant de l'utilisation thérapeutique et du « mésusage » du médicament à usage humain, mis sur le marché à titre onéreux ou gratuit. Il faut ajouter à cette activité, la détection des effets bénéfiques inattendus.

Au sens large, la pharmacovigilance concerne plusieurs produits tels les dispositifs médicaux (matériovigilance), les produits sanguins (hémovigilance), les plantes médicinales (phytovigilance).

b) Organismes de pharmacovigilance : en France, le système de la pharmacovigilance comprend l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), la Commission nationale de pharmacovigilance, le Comité technique, les Centres régionaux. S'ajoutent à ces organismes les professions de santé et les industries pharmaceutiques.

Fig. 1. **Organigramme du système de pharmacovigilance.**



Sur un plan européen, tous les Centres nationaux de pharmacovigilance sont reliés à l'Agence européenne des médicaments (EMEA), ce qui permet d'assurer une plus grande sécurité.

c) *Les missions des organismes sont de :*
   - *collecter les déclarations émanant des professionnels de santé, des établissements publics ou privés de santé, des entreprises ;*
   - *documenter, valider, archiver et « évaluer le lien de causalité entre le médicament et l'apparition des effets indésirables présumés » ;*
   - *former les professions de santé sur la pharmacovigilance ;*
   - *coordonner et évaluer les enquêtes et les travaux demandés aux différents organismes.*

   Il faut prendre ensuite les mesures appropriées et les décisions qui s'imposent, comme des retraits d'AMM, des suspensions d'AMM, des modifications du RCP (effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi, etc.) ou des enquêtes.

41. *Professionnels de santé concernés par la pharmacovigilance : tout membre des professions de santé est concerné par la pharmacovigilance. Les quatre professionnels plus particulièrement concernés sont cités dans le décret n° 95-278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance.*

« Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 qu'il l'ait prescrit ou non doit faire une déclaration immédiate et obligatoire au centre de pharmacovigilance. »

42 *Procédure d'enquête de pharmacovigilance : lorsqu'un professionnel de santé constate l'apparition d'un effet indésirable chez un patient, il remplit la fiche de « Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5144-1 » du CSP, fiche Cerfa n° 10011*01.*

Transmis au centre régional de pharmacovigilance, ce document sera comparé à d'autres déclarations déjà réalisées. Il sera évalué et complété si nécessaire en contactant le notifiant. Le but est d'établir une imputabilité du médicament dans l'apparition de l'effet indésirable constaté.

Dans le cas du Tasmar®, une concertation européenne a eu lieue. La surveillance de ce produit, toujours commercialisé dans d'autres pays, a mené à sa réutilisation en France. Afin d'augmenter sa surveillance, c'est dorénavant un médicament à prescription restreinte. Une surveillance hépatique initiale du patient et tout au long du traitement est obligatoire.

Cette décision est le résultat d'une analyse bénéfices-risques. Les apports de cette molécule sur le plan thérapeutique justifient son utilisation, malgré l'importance de ces effets secondaires.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

43. Que signifie le terme « accoutumance » ?
- a) Besoin impérieux de reprendre le toxique pour supprimer un état de manque ou un état de malaise et/ou retrouver une sensation agréable.
- b) Utilisation de substances toxicomanogènes à des fins non thérapeutiques.
- c) Nécessité d'augmenter les doses initiales afin de retrouver l'effet initial physique et/ou psychique.
- d) Effets physiques et/ou psychiques désagréables ressentis lors de l'arrêt brutal de la consommation du produit.

44. Que signifie « assuétude » ?
- a) Dépendance psychique.
- b) Dépendance physique.
- c) Addiction.
- d) Besoin impérieux de répéter les prises du produit pour supprimer un état de malaise (dépressif) ou reproduire le plaisir ressenti lors de la prise du toxique.
- e) Besoin irrépressible de reprendre la drogue pour voir disparaître les troubles physiques provoqués par l'arrêt de la prise et liés à l'état de manque.

45. Que signifie « addiction » ?
- a) Dépendance psychique.
- b) Dépendance physique.
- c) Assuétude.
- d) Besoin impérieux de répéter les prises du produit pour supprimer un état de malaise (dépressif) ou reproduire le plaisir ressenti lors de la prise du toxique.
- e) Besoin irrépressible de reprendre la drogue pour voir disparaître les troubles physiques provoqués par l'arrêt de la prise et liés à l'état de manque.

46. Parmi les propositions suivantes, lesquelles sont inexactes ? Le mésusage :
- a) peut être responsable d'effets indésirables ;
- b) ne doit pas faire partie des notifications en pharmacovigilance ;
- c) correspond à l'utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du RCP ;
- d) ne peut pas être responsable d'intoxication.

47. Parmi les champignons suivants, un est mortel. Lequel ?
- a) Amanite vireuse.
- b) Coprin noir d'encre.
- c) Girolle.
- d) Trompette-de-la-mort.
- e) Amanite tue-mouche.

48. Quelle affirmation est exacte ? La toxicité métabolique :
- a) provoque chez le receveur des modifications métaboliques ;
- b) touche uniquement le foie, organe principal du métabolisme ;
- c) est due au métabolite du xénobiotique ;
- d) est liée à l'effet inducteur d'un médicament ;
- e) est liée à l'effet inhibiteur d'un médicament.

49. Quelle affirmation est exacte ? La toxicité subaiguë :
   a) est due à l'administration de faibles doses de xénobiotique ;
   b) provoque une immunosuppression ;
   c) se manifeste toujours par un effet tératogène ;
   d) est due à la réadministration d'un toxique pendant une période inférieure à trois mois ;
   e) est due à la réadministration d'un toxique pendant une période supérieure à trois mois.

50. Quel est l'antidote du paracétamol ?

51. Qu'est-ce que le syndrome de sevrage ? Comment l'éviter ?

52. Nommez les organismes chargés de centraliser les informations de pharmacovigilance sur un plan national et européen.

53. Précisez le but thérapeutique d'un traitement substitutif. Citez deux manières complémentaires de procéder.

54. Quel est le terme utilisé pour désigner une forme de toxicité se manifestant par des malformations sur l'embryon ?

55. Quel est le terme utilisé pour désigner une forme de toxicité se manifestant par des modifications de l'information génétique ?

56. Dans quel document pouvez-vous trouver les renseignements concernant les doses maximales ?

57. Dans quel document pouvez-vous trouver les renseignements concernant les excipients à effets notoires ?

58. Quel est le terme utilisé pour désigner le phénomène nécessitant une augmentation de la posologie pour obtenir les mêmes effets physiologiques ?

59. Qu'est-ce qu'un xénobiotique ?

60. Quelle est la différence entre un traitement évacuateur et un traitement épurateur dans la lutte contre une intoxication ?

Réponses

43. *Accoutumance : c).*

44. *Assuétude : a) et d).*

45. *Addiction : b) et e).*

46. *Mésusage : b) et d).*

47. *Champignon mortel : a).*

48. *Toxicité métabolique : c).*

49. *Toxicité subaiguë : d).*

50. *Antidote du paracétamol : N-acétylcystéine.*

51. *Syndrome de sevrage : il correspond aux effets physiques et/ou psychiques désagréables et ressentis lors de l'arrêt brutal de la consommation du produit. Pour éviter son apparition, l'arrêt du produit se fera en diminuant progressivement les doses.*

52. *Organismes chargés de centraliser les informations de pharmacovigilance sur un plan national et européen : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et Agence européenne des médicaments (EMEA).*

53. *Traitement substitutif. Il s'agit de sevrer le patient vis-à-vis du toxique. À un suivi psychologique et social, on peut associer un traitement médicamenteux (substitut nicotinique, méthadone, disulfirame).*

54. *Toxicité se manifestant par des malformations sur l'embryon : tératogenèse.*

55. *Toxicité se manifestant par des modifications de l'information génétique : mutagenèse.*

56. *Document où trouver les renseignements concernant les doses maximales :* La Pharmacopée.

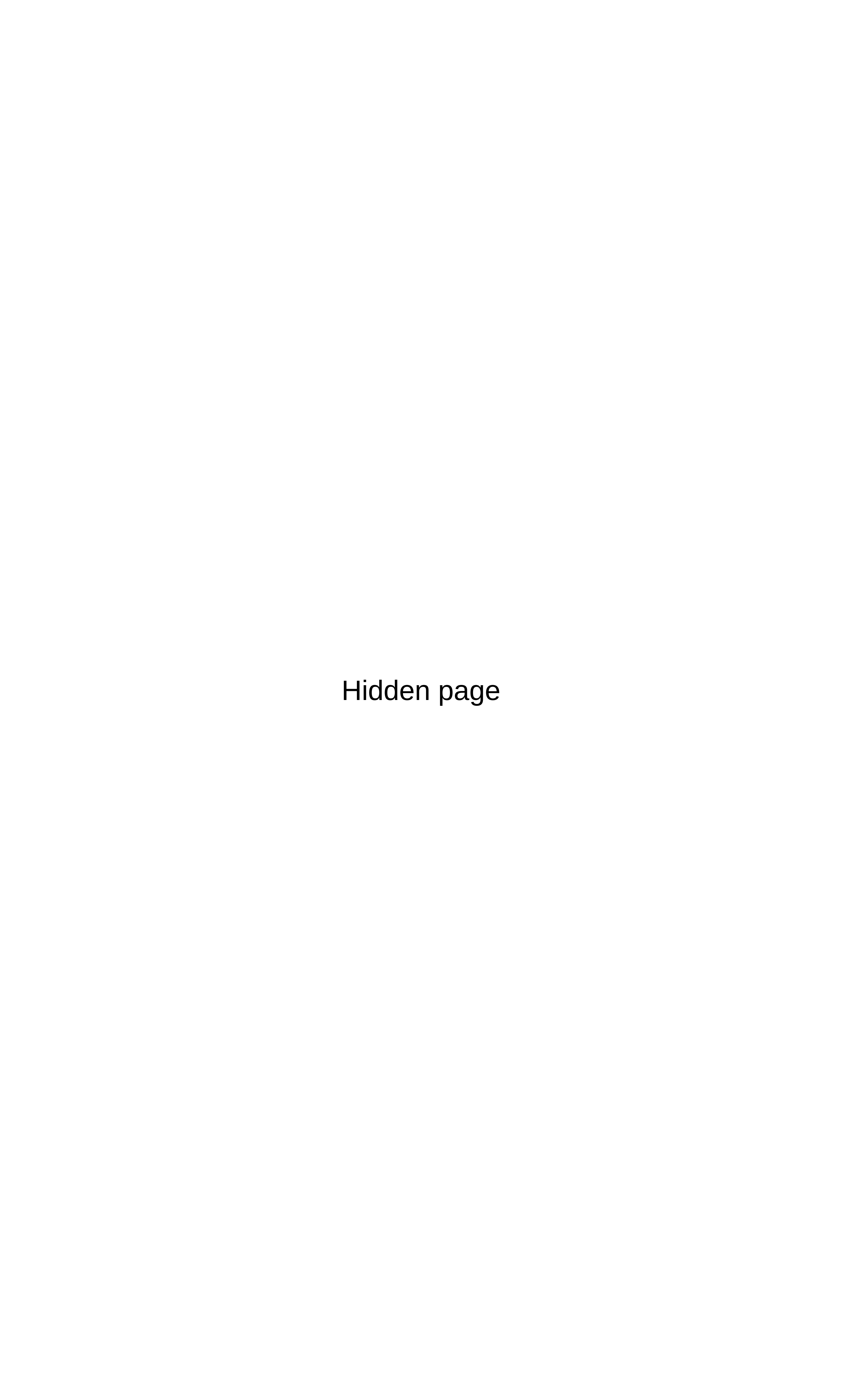
57. *Document où trouver les renseignements concernant les excipients à effets notoires :* La pharmacopée, *le supplément.*

58. *Phénomène nécessitant une augmentation de la posologie pour obtenir les mêmes effets physiologiques : accoutumance ou tolérance.*

59. *Xénobiotique : substance chimique exogène, étrangère à l'organisme. Elle n'existe pas dans un cycle prédestiné de l'organisme et son contact peut créer des troubles.*

60. *Différence entre traitement évacuateur et traitement épurateur : les deux ont pour but d'accélérer le retrait du toxique de l'organisme. Soit en empêchant son absorption (traitement évacuateur : vomissement, lavage gastrique, adsorbant), soit en accélérant son élimination (augmentation de la diurèse rénale ou extrarénale).*

Commentaires techniques écrits



Présentation de l'épreuve du « CTE »

La sous-épreuve E3B consiste à commenter une ordonnance comportant des spécialités (4 au maximum), et, éventuellement, un ou plusieurs dispositifs médicaux.

Le but de cet exercice est de commenter une ordonnance pouvant contenir des erreurs de posologie, des contre-indications, des interactions médicamenteuses à partir d'une source documentaire, fournie au candidat par le centre d'examen, aussi proche que possible de celle disponible en officine.

Une erreur majeure de commentaire, à savoir : une posologie anormale, une interaction médicamenteuse référencée comme contre-indiquée, une contre-indication absolue, indiquée(s) sur les documents fournis, non signalée(s) ou signalée(s) à tort par le candidat, entraîne l'attribution de la note zéro à la sous-épreuve E3B.

Pour espérer réussir cette épreuve, le candidat doit faire preuve d'ordre, de rigueur et de méthode. Le commentaire technique écrit doit contenir des rubriques incontournables dans un ordre précis.

Vérifier la recevabilité de l'ordonnance

Le candidat doit répondre à la question : cette ordonnance est-elle recevable ?

Pour répondre correctement, il faut vérifier l'intégralité des mentions figurant obligatoirement sur une prescription. S'il manque une seule de ces mentions, il doit préciser : « l'ordonnance est non recevable » et justifier cette non recevabilité, dans le cas contraire, il précise « l'ordonnance est recevable car il ne manque aucune des mentions obligatoires ».

Les mentions obligatoires concernant le prescripteur

- le nom ;
- le prénom ;
- la qualité : le rédacteur de l'ordonnance a-t-il le droit de prescrire des médicaments ?
- l'adresse du prescripteur ;
- la signature de l'ordonnance.

Le n° d'inscription à l'Ordre, le n° de finess, le n° de téléphone, la spécialité du prescripteur ne sont pas des mentions obligatoires pour la délivrance des médicaments (sauf cas particuliers).

Les mentions obligatoires concernant le malade

Lorsqu'il est prescrit des substances vénéneuses (ce qui est presque toujours le cas), l'ordonnance doit obligatoirement comporter :

- le nom et le prénom du patient ;

- l'indication du sexe (monsieur, madame ou mademoiselle) ;
- l'âge du patient ;
- si nécessaire sa taille et son poids (non obligatoires).

Les mentions obligatoires concernant la législation

Pour être recevable, l'ordonnance doit respecter la législation en vigueur :
- elle doit être datée (prendre en compte le délai de carence réglementaire pour les spécialités inscrites sur les différentes listes de Substances Vénéneuses - article R 5132 - 22 du Code de la Santé Publique) ;
- elle doit être sécurisée s'il y a prescription de médicaments stupéfiants ou apparentés ;
- le dosage des spécialités en liste (lorsqu'il en existe plusieurs) doit être indiqué ;
- la posologie des médicaments en liste doit être indiquée ainsi que la durée du traitement et/ou le nombre de boîtes à délivrer.
- l'ordonnance doit respecter les limites de prescription imposées par le législateur : hypnotiques, anxiolytiques, sels de bismuth, stupéfiants ou apparentés, etc.

Contrôler si besoin la recevabilité de la prescription de médicaments à délivrance particulière (ex. : stupéfiants, hypnotiques anxiolytiques, médicaments à prescription restreinte).

Dispositifs médicaux

Pour chaque dispositif médical indiquez :
- la description sommaire ;
- l'intérêt thérapeutique du dispositif dans le traitement prescrit ;
- les renseignements à demander pour la délivrance (type, grosseur, etc.) ;
- la méthode de prise des mesures éventuelles ;
- le mode d'emploi éventuel ;
- les conseils d'utilisation ;
- la réglementation particulière le cas échéant (sondes, canules).

Analyse des spécialités

Repérer les éléments essentiels par une lecture globale de l'ordonnance avant de passer à l'analyse de chacune des spécialités et du ou des dispositifs.
Objectifs : observer et indiquer dans le tableau fourni, pour chacune des spécialités :
- le dosage, la DCI, substitution possible ou non ;
- la liste ou l'absence de liste ou la législation du produit prescrit ;
- la classe pharmacologique et/ou thérapeutique ;
- l'indication thérapeutique retenue dans le cadre de l'ordonnance ;
- les conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi.

Analyse de la prescription

But thérapeutique de l'ensemble de la prescription

Il faut dans cette rubrique appréhender la ou les pathologies par rapport à l'ensemble de la prescription et ce que l'on sait du malade. Il ne s'agit pas d'un diagnostic précis, le préparateur en pharmacie n'est pas un médecin.

L'homogénéité de tout ou partie de la prescription permet de mettre en évidence le but thérapeutique recherché.

Il faut donc dégager la ou les pathologies pour lesquelles le patient est traité, en faisant le lien avec les spécialités et/ou les dispositifs prescrits.

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s) – interaction(s) médicamenteuse(s), et/ou contre-indication(s) et/ou posologie(s) anormale(s).

Expliquer les associations médicamenteuses ayant pour but :

- de corriger un effet indésirable d'une spécialité ;
- d'associer un traitement de fond à un traitement de crise ;
- d'agir sur plusieurs composantes de la maladie.

En cas d'interaction(s) médicamenteuse(s), et/ou contre-indication et/ou posologie anormale

Il s'agit ici de déceler les contre-indications éventuelles, les interactions médicamenteuses référencées comme contre-indiquées ou les erreurs de posologie.

Erreurs de posologie : il s'agit de signaler une posologie anormale : une posologie est considérée comme anormale quand la dose maximale par prise et/ou par 24 h est dépassée par rapport aux documents prescrits.

Attention, Ne confondez pas posologie maximale et dose maximale.

Attention : dans certaines prescriptions, la dose maximale peut être dépassée dans le cumul de plusieurs spécialités, en tenant compte, bien sûr, des voies d'administration.

Signaler un mode d'emploi incorrect (non-respect du plan de prise, mauvaise répartition des doses dans la journée, durée du traitement, etc.).

Contre-indications : une contre-indication désigne une incompatibilité entre la prescription et l'état du malade (par exemple salicylés prescrits à une femme enceinte).

Interactions médicamenteuses :

On parle d'interaction médicamenteuse lorsque l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à antagoniser les effets thérapeutiques ou indésirables d'au moins un des deux médicaments.

Comme le fait le supplément « Interactions médicamenteuses » du dictionnaire Vidal, il faut hiérarchiser le risque d'interaction en fonction de la gravité des conséquences cliniques (association contre-indiquée, déconseillée, précaution d'emploi, à prendre en compte).

N.B :

- Les associations contre-indiquées doivent impérativement être signalées dans votre commentaire. Sinon la note 0 sera appliquée.
- Lorsque le Vidal ne qualifie pas la contre-indication (d'absolue ou de relative), elle est considérée comme absolue.

Après avoir constaté la ou les anomalies, ne pas oublier d'indiquer :

« Ne pas délivrer et rendre compte au pharmacien qui prendra contact avec le prescripteur »

Délivrance

- Indiquer la quantité à délivrer en fonction du conditionnement et de la forme galénique.
- Indiquer « ne pas délivrer » en cas d'erreur majeure.
- En cas d'interaction médicamenteuse contre-indiquée, ne délivrer aucun des deux médicaments concernés.

Formalités de délivrance

Il s'agit des actes réglementaires relatifs à la dispensation. (pour toutes les spécialités de l'ordonnance délivrées ou non)

Ordonnancier

Pour les spécialités relevant de la réglementation des substances vénéneuses (citez-les) inscrire à l'ordonnancier en précisant :

- la date de délivrance ;
- le nom et l'adresse du prescripteur ;
- le numéro d'ordre ;
- la forme galénique ;
- la dénomination de la spécialité (dosage) ;
- les quantités délivrées ;
- le nom et l'adresse du patient.

Ordonnance

- la date de délivrance de l'ordonnance ;
- le ou les numéros d'inscription à l'ordonnancier ;
- la quantité délivrée ;
- le tampon de l'officine.

Conditionnement

- mode d'emploi ou posologie.

Éventuellement législations particulières

C'est dans ce chapitre que vous indiquerez les réglementations et inscriptions dans des registres particuliers : stupéfiants, sels de bismuth, médicaments dérivés du sang, etc.

Conseils d'accompagnement

Il s'agit des conseils accompagnant les médicaments, les dispositifs médicaux, conseils hygiéno-diététiques (pour toutes les spécialités de l'ordonnance délivrées ou non).

La délivrance d'une ordonnance doit s'accompagner d'un certain nombre de recommandations et de commentaires :

- sur les conseils hygiéno-diététiques en rapport avec la pathologie :
  - expliquer le bien fondé du régime ou du mode de vie prescrit ;
  - ajouter si besoin des conseils sur le régime ou le mode de vie induits par la prescription.
- Sur les effets indésirables principaux des spécialités.

Les conseils doivent être formulés dans un langage compréhensible par le patient. Il ne suffit pas de recopier le Vidal.

Remarque : les conseils liés à la prise et/ou à l'emploi des médicaments sont traités au moment de l'analyse des spécialités.

ORDONNANCE N° 1

Sinusite et rhinite allergique

Docteur Alex Terrieur **Rue des Fosses** **75000 PARIS**
Paris (date de l'examen)
Camille Desmoulin 75 kg
Ketek® 400 800 mg en une seule prise le matin qsp 5 jours.
Solupred® 20 mg orodispersible 3 comprimés le matin qsp 5 jours.
Calyptol inhalant® 1 à 3 inhalations par jour.
Mizollen® 1 comprimé le matin pendant 1 mois.
Se procurer un inhalateur en plastique.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance n'est pas recevable. Il manque les mentions suivantes :

- la qualité du prescripteur ;
- le sexe du patient ;
- l'âge du patient ;
- la signature du prescripteur.

Analyse du dispositif

L'inhalateur permet de réaliser les inhalations. Il est en plastique autoclavable d'une contenance de 0,6 litre.

Mettre le produit pour inhalation dans le bol, verser l'eau chaude, placer l'embout nasal et buccal et respirer les vapeurs pendant une dizaine de minutes. Ne pas sortir après l'inhalation.

Non remboursé.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Ketek® 400 mg Télithromycine	Liste I	Antibiotique de la famille des kétolides (macrolides apparentés)	Traitement des sinusites aiguës Traitement des infections ORL	• Deux comprimés en une seule prise • Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas
Solupred® 20 mg Prednisolone	Liste I	AINS Glucocorticoïde	Traitement des sinusites aiguës ou chroniques Traitement d'attaque des affections ORL et respiratoires	• Trois comprimés le matin à jeun • Mettre les comprimés dans la bouche, les laisser fondre, avaler puis boire un verre d'eau • Ne pas croquer
Calyptol inhalant® : – eucalyptol 250 mg – alpha-terpinéol 25 mg – HE thym 50 mg – HE pin sylvestre 50 mg – HE romarin 50 mg		Antiseptique Décongestionnant respiratoire	Traitement d'appoint des états congestifs des voies aériennes supérieures	• Une à trois inhalations par jour • Ne pas avaler • Voie inhalée stricte • Verser l'ampoule dans un bol d'eau chaude non bouillante et inhaler les vapeurs • Ne pas chauffer ou réchauffer après mélange
Mizollen® : – mizolastine 10 mg	Liste I	Antihistaminique Anti-H1 non sédatif	Traitement des rhino-conjonctivites d'origine allergique	• Un comprimé le matin • À conserver dans le conditionnement d'origine

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Ce malade présente une sinusite aiguë, d'où la prescription du Ketek® à la dose de 800 mg par jour en une prise unique, du Solupred® dosé à 60 mg (anti-inflammatoire) par jour et des inhalations de Calyptol inhalant® à visée décongestionnante.

Il est traité aussi pour une rhinite allergique chronique par le Mizollen®.

Contre-indication(s) et/ou interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou posologie anormale

Cette prescription présente une contre-indication médicamenteuse entre le Ketek® et le Mizollen® : le Ketek® est un inhibiteur enzymatique, ce qui augmente les concentrations plasmatiques du Mizollen® et entraîne un risque majoré de troubles du rythme cardiaque ventriculaire (allongement de l'espace QT).

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

Cette prescription présente une association bénéfique entre le Ketek®, le Solupred® et le Calyptol inhalant® pour un traitement d'attaque de la sinusite aiguë d'origine infectieuse par voie orale associé à un traitement local.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Ketek® : ne pas délivrer ;
- Solupred® 20 mg : 15 comprimés : 1 boîte de 20 comprimés ;
- Calyptol inhalant® : 1 boîte ;
- Mizollen® 10 mg : ne pas délivrer ;
- inhalateur en plastique : 1 unité.

Le pharmacien prendra contact avec le médecin pour la contre-indication médicamenteuse.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Ketek®, Solupred® et Mizollen®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à la sinusite et à la rhinite allergique

- Éviter les atmosphères sèches (climatisation, chauffage électrique) qui assèchent les muqueuses.
- Utiliser dans les chambres un humidificateur et ajouter quelques gouttes d'huile essentielle (pin, thym, niaouli, etc.).
- Prendre des bains chauds : la vapeur améliore le fonctionnement des sinus.
- Penser aux inhalations, qui soulagent les sinus, tout en veillant à ne pas prendre froid.
- Boire suffisamment, ce qui permet d'hydrater les sécrétions nasales et d'en faciliter l'élimination.
- Hygiène des fosses nasales : se laver le nez deux fois par jour avec de l'eau salée, se moucher une narine après l'autre avec des mouchoirs en papier pour éviter que les bactéries s'enfoncent dans le nez, ne pas renifler. Jeter les mouchoirs usagés.
- Lutter contre les facteurs favorisants : poussière, tabac.
- Éviter de pencher la tête vers le bas, ce qui peut accroître la douleur.
- Consulter un dentiste pour éviter toute suspicion d'infection dentaire facteur de sinusite.
- Déconseiller l'avion et la plongée sous-marine lors de crise : ils favorisent les douleurs.
- Éviter l'automédication, en particulier les gouttes nasales. Ne pas utiliser les vasoconstricteurs.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Le Ketek® est un antibiotique qui peut provoquer des diarrhées. Il ne faut surtout pas prendre d'antidiarrhéiques comme le lopéramide qui arrête la diarrhée mais peut provoquer des colites pseudomembraneuses à *Clostridium* difficile. Chez la femme, attention aux candidoses vaginales. Le traitement d'un antibiotique doit être respecté en durée et doses pour éviter un risque de résistance.
  Il peut provoquer quelques vertiges.
  C'est un inhibiteur enzymatique : attention à l'automédication.
- Le Solupred® est prescrit pour une courte durée (< 10 jours). Il ne nécessite donc pas un arrêt progressif, ni d'observer un régime hyposodé ou de supprimer les sucres lents, etc. Il n'est donc pas soumis à toutes les précautions liées à une prescription de longue durée. Il faut rappeler qu'il peut être pris au milieu du repas s'il y a présence de douleurs gastriques et, surtout, qu'il vaut mieux le prendre le matin pour éviter des risques d'euphorie et d'insomnie.
  Attention à l'automédication : ne pas lui associer un anti-inflammatoire stéroïdien et préférer le paracétamol en cas de fièvre ou de douleur.
  En ce qui concerne la forme orodispersible, il est nécessaire de prendre un verre d'eau après la prise pour éviter le risque de candidose buccale.
- Le Mizollen® peut provoquer des somnolences.
- Le Calyptol inhalant® peut provoquer des irritations ORL locales.

ORDONNANCE N° 2

Crise aiguë de goutte

Dr Pierre NICOT
Médecin généraliste
1, avenue d'Italie
75000 PARIS

M. Michel LEGRAS
85 kg

Colchimax®
2 cp le matin, 1 cp le midi, 2 cp le soir le 1er jour.
1 cp le matin, 1 cp le soir le 2e et 3e jour.
1 cp le soir à prendre pendant 1 mois.

Voltarène® 50 : 1 cp le matin, 1 cp le soir.

Dafalgan® : 2 cp si fièvre.

Zyloric® 200 : 1 cp le matin qsp 3 mois.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :

- l'âge du patient ;
- la date de l'ordonnance ;
- la durée du traitement pour le Voltarène® ;
- la signature du médecin.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Colchimax® : – colchicine 1 mg – tiémonium 50 mg – opium poudre 12,5 mg	Liste I	Anti-inflammatoire Antigoutteux	Traitement de la crise de goutte	• À prendre au cours du repas
Voltarène® : – diclofénac 50 mg	Liste II	AINS	Traitement des poussées aiguës de l'arthrite micro-cristalline (crise de goutte)	• À avaler sans les croquer et sans les rompre avec un verre d'eau pendant le repas
Dafalgan® : – paracétamol 500 mg		Analgésique Antipyrétique	Traitement des états fébriles	• Ne pas dépasser six comprimés par jour • Espacer les prises de quatre heures si nécessaire
Zyloric® : – allopurinol 200 mg	Liste I	Hypo-uricémiant ou inhibiteur de la synthèse de l'acide urique ou inhibiteur de la xanthine-oxydase	Traitement de l'hyper-uricémie Traitement de fond de la goutte	• À prendre après le repas • Bien respecter la prise concomitante avec le Colchimax® pendant la période prescrite

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Il s'agit d'un patient présentant une crise aiguë de goutte (Colchimax® et Voltarène®) accompagnée de fièvre (Dafalgan®) fréquente lors de manifestations inflammatoires comme l'arthrite. Un traitement de fond de l'hyperuricémie, à commencer en même temps que le traitement de crise, a aussi été prescrit pour éviter les crises ultérieures (Zyloric®).

Contre-indication(s) et/ou interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou posologie anormale

Cette prescription présente une dose maximale par 24 heures dépassée pour la colchicine du Colchimax®. Le calcul de la dose prescrite donne : 5 × 1 mg = 5 mg/24 heures alors que la dose maximale par 24 heures est de 4 mg (la dose maximale par prise est de 2 mg).

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

Cette prescription comporte une association médicamenteuse bénéfique entre le Colchimax®, un anti-inflammatoire qui bloque la migration des polynucléaires, et le Voltarène®, un AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) antalgique qui complète l'activité anti-inflammatoire du Colchimax®.

Le traitement de la crise (Colchimax® et Voltarène®) est associé à un traitement de fond (Zyloric®) à prendre en même temps.

Délivrance

Après accord du pharmacien :
- Colchimax® : ne pas délivrer ;
- Voltarène® 50 mg : 1 boîte de 30 comprimés ;
- Dafalgan® 500 mg : 1 boîte de 16 gélules ;
- Zyloric® 200 : 1 boîte de 28 comprimés.

Le pharmacien prendra contact avec le médecin pour la prescription de Colchimax®.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Colchimax®, Voltarène® 50 et Zyloric® 200.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.

- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à la goutte

La goutte est une maladie métabolique favorisée par l'excès alimentaire, l'acide urique provenant de la dégradation des bases puriques des acides nucléiques.

- Suivre un régime alimentaire éliminant les aliments riches en purines, en particulier les abats, les viandes rouges, les crustacés, les charcuteries, le chou, les asperges.
- Éviter les graisses.
- Privilégier les légumes, les fruits.
- Augmenter l'apport hydrique pour renforcer l'élimination urinaire de l'acide urique.
- Alcaliniser les urines : la diminution de pH favorise la précipitation des cristaux d'acide urique et sa réabsorption urinaire. Il faut privilégier les eaux alcalinisantes (Vittel, Vichy etc.).
- Éviter l'alcool, en particulier le vin blanc, etc.
- Conseiller le repos au lit pendant la crise, l'articulation devant être protégée du poids des draps par un arceau et ce pendant tout le temps de la manifestation douloureuse.
- Soulager temporairement la douleur avec la chaleur ou le froid.
- Éviter l'aspirine qui interfère avec l'élimination urinaire de l'acide urique.
- Pratiquer un exercice physique après la crise pour empêcher la raideur des articulations.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Colchimax® : la colchicine provoque des diarrhées avec spasmes abdominaux, d'où l'intérêt du tiémonium et de l'opium qui diminuent ces effets indésirables.
  La colchicine est un médicament à MTE (marge thérapeutique étroite) : prévenir des signes du surdosage, en premier lieu digestifs, qui peuvent être masqués par le tiémonium et l'opium.
  Le tiémonium est un anticholinergique avec des effets secondaires atropiniques. Il est nécessaire d'en prévenir le patient.
- Le Voltarène® est un AINS qui provoque des gastralgies ; conseiller la prise pendant le repas et, éventuellement, la prise d'un pansement gastrique.
  Ne pas associer à un autre AINS en automédication.
- Le Zyloric® provoque également des gastralgies et des vertiges.
  Le Zyloric® est un inhibiteur enzymatique : attention aux interactions médicamenteuses avec une autre prescription.

ORDONNANCE N° 3

Maladie de Parkinson

Dr Gilles DOPA
2, rue de la Résistance
75000 PARIS

Date du jour

M. Marc Amino
80 ans

1. Sinemet® 250 : 1 cp matin et soir 1 mois.
2. Sinemet® LP 100 : 1 cp à 12 heures 1 mois.
3. Motilium® : 1 cuillère à soupe 3 fois par jour.
4. Trivastal® 20 mg : 4 cp par jour 1 mois.

Consommer quatre pots de Clinutren® Thickened Drink/jour qsp 1 mois

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :

- la qualité du prescripteur ;
- la durée de prescription pour le Motilium® ;
- la signature du prescripteur.

Analyse du dispositif

Il s'agit d'un aliment diététique pour l'hydratation des personnes présentant des troubles de la déglutition.

C'est une eau gélifiée sans gluten, sans lactose et sans fibres aromatisées.

Sa conservation au réfrigérateur après ouverture est de 24 heures.

Il est conseillé de consommer frais.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Sinemet® 250 : – lévodopa 250 mg – carbidopa 25 mg	Liste I	Dopathérapie associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique	Maladie de Parkinson	• À prendre à jeun ou à la fin du repas, sans croquer ni mâcher
Sinemet® LP 100 – lévodopa 100 mg – carbidopa 25 mg	Liste I	Dopathérapie associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique	Maladie de Parkinson	• À prendre à jeun ou à la fin du repas, sans croquer ni mâcher
Motilium® :L – dompéridone 1 mg/m	Liste II	Stimulant de la motricité intestinale (antagoniste des récepteurs périphériques à la dopamine)	Soulagement des symptômes (nausées et vomissements)	• À prendre avant le repas • Conservation du flacon : trois mois après ouverture
Trivastal® 20 mg Piribédil	Liste II	Agoniste dopaminergique	Maladie de Parkinson	• À avaler sans croquer à la fin du repas ou lors d'une collation

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Ce patient présente une maladie de Parkinson caractérisée par trois signes cliniques majeurs : tremblements des extrémités au repos, braykinésie, hypertonie musculaire, d'où la prescription de Sinemet® 250, de Sinemet® LP 100 et de Trivastal® 20. Il présente des nausées et vomissements qui sont pris en charge par le Motilium®.

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

Cette ordonnance présente trois associations bénéfiques :

- association Sinemet® 250 et Sinemet® LP 100 : la maladie de Parkinson présente un déficit en dopamine d'où l'intérêt de la dopathérapie (L-dopa précurseur de la dopamine). La L-dopa a une demi-vie plasmatique courte entraînant des fluctuations motrices de fin de doses. La forme LP associée limite ces fluctuations ;
- association dopathérapie Sinemet® et Trivastal® (agoniste dopaminergique) : le Trivastal® stimule le métabolisme cérébral et améliore certains symptômes du sujet parkinsonien (trouble de l'attention, mémoire, etc.) ;
- prescription de Motilium® : il limite les effets secondaires (nausées et vomissements) provoqués par la L-dopa. Le Motilium® est dopaminobloquant périphérique au niveau des récepteurs digestifs à la dopamine sans bloquer les récepteurs centraux, en effet il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique.

Délivrance

La délivrance de cette ordonnance est possible après contrôle du pharmacien. Elle comporte :

- Sinemet® 250 : 1 boîte de 100 comprimés ;
- Sinemet® LP 100 : 1 boîte de 30 comprimés ;
- Trivastal® 20 mg : 4 boîtes de 30 comprimés ;
- Motilium® : 1 flacon de suspension buvable 200 mL ;
- Clinutren® Thickened Drink : 30 packs de 4 cups.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Sinemet® 250, Sinemet® LP 100, Motilium® et Trivastal® 20 mg.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à la maladie de Parkinson

- Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson réagissent toujours au traitement L-dopa, la rééducation fonctionnelle est indispensable pour faire acquérir au patient une technique de marche limitant les chutes fréquentes lors des blocages musculaires.
- Il faut prévenir le risque de chute en adaptant l'habitat et en conseillant des aides à la marche (cannes, déambulateur).
- La rééducation permet de corriger les conséquences orthopédiques (troubles de la posture) de l'hypertonie musculaire et de limiter les douleurs musculaires.
- Il faut recommander une activité physique régulière (marche à pied quotidienne sur terrain plat).
- Les troubles du langage (écrit et parlé) sont présents, d'où l'intérêt de l'orthophonie.
- La fausse route est fréquente chez les malades parkinsoniens : il faut conseiller les alimentations solides ou semi-solides et préférer les eaux gélifiées pour l'hydratation.

Conseils relatifs à la prise et aux effets secondaires des médicaments prescrits

- La L-dopa doit être prise à heures régulières pour éviter les akinésies de fin de doses.
- La L-dopa est en interaction au niveau de l'absorption intestinale avec les protéines de l'alimentation. Il est préférable de la prendre à jeun sauf lors de troubles digestifs importants. Éviter alors un repas riche en protéines. Il ne faut en aucun cas diminuer la ration protéique journalière qui permet le maintien de la masse musculaire indispensable chez le patient âgé.
- Il est recommandé de ne pas consommer de boissons alcoolisées avec ce traitement, ce qui risque de majorer l'effet sédatif. La dopathérapie et les agonistes dopaminergiques provoquent des accès de sommeil diurne d'apparition brutale. Il est prudent d'éviter la conduite automobile.
- La L-dopa provoque une hypotension orthostatique qui peut entraîner des chutes. Il faut rappeler les mesures préventives d'un lever en deux temps (s'asseoir puis se lever). Le port de bas de contention limitera la vasodilatation périphérique à l'origine de l'hypotension orthostatique.
- La prise de sel (NaCl) ou de gélules de sel peut être prescrite et doit être accompagnée d'une hydratation suffisante.
- Le traitement majore l'instabilité vésicale de la maladie de Parkinson, d'où le risque d'incontinence urinaire.
- La constipation est fréquente par manque d'exercice physique et par la prise du traitement : il faut conseiller une alimentation riche en fibres alimentaires.
- Le traitement dopathérapie provoque des confusions mentales et des hallucinations.
- La L-dopa provoque à long terme des dyskinésies (mouvements anormaux), en particulier au niveau du cou (dodelinement de la tête).
- La L-dopa colore les urines et la salive en rouge.

ORDONNANCE N° 4

Crises de migraine

Docteur Marc Boniface
10, rue du Chemin-Vert
75011 PARIS

Mme Hélène Sorel
Née le 15/10/64

Bi-profénid® 150 : 1 cp en cas de crise, 1 boîte.

Tigreat® 2,5 mg : 1 cp si la douleur persiste, 1 boîte de 6.

Séglor® : 1 gélule le matin et 1 le soir qsp 1 mois.

Lexomil® : 1/4 de cp sous la langue si anxiété qsp 15 jours.

Appliquer sur le front un bandeau Frontagel dès le début de la crise.

Boniface

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :

- la qualité du prescripteur ;
- la date de l'ordonnance.

Analyse du dispositif

Il s'agit d'un bandeau pour cryothérapie contenant un gel aqueux non toxique qui délivre un froid sec.

Il faut placer le bandeau trente minutes environ au freezer ou au réfrigérateur, l'entourer de sa housse en coton et le placer sur le front dès le début de la crise de migraine.

Le froid provoque une vasoconstriction qui s'oppose à la vasodilatation de la crise de migraine (phase céphalgique).

Ne pas l'appliquer sur une peau lésée.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Bi-profénid® 150 mg Kétoprofène	Liste II	Anti-inflammatoire Non stéroïdien	Traitement de la crise de migraine avec ou sans aura	• Un comprimé dès le début de la crise, le plus tôt possible, avec une collation
Tigreat® 2,5 mg Frovatriptan	Liste I	Antimigraineux agoniste sélectif des récepteurs $5\text{-}HT_1$	Traitement de la phase céphalgique de la crise de migraine	• Un comprimé à avaler entier avec un verre d'eau • Le comprimé doit être pris avec le début de la crise de migraine, jamais en prophylaxie
Séglor® 5 mg Dihydroergotamine	Liste II	Antimigraineux Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Traitement de fond de la migraine	• Une gélule le matin et le soir au milieu d'un repas
Lexomil® : – bromazépam 6 mg	Liste I Durée de prescription limitée à douze semaines	Benzodiazépine anxiolytique	Traitement des manifestations anxieuses sévères	• Un quart de comprimé-baguette à laisser fondre sous la langue si anxiété

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Cette patiente présente des crises de migraine, d'où la prescription de Bi-profénid® et de Tigreat®. La répétition de ces crises est invalidante, ce qui nécessite la prescription d'un traitement de fond avec le Séglor®. L'anxiété, qui est un facteur déclenchant de la crise, est prise en charge par le Lexomil®.

Contre-indication(s) et/ou interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou posologie anormale

Cette prescription présente une contre-indication médicamenteuse entre le Tigreat® et le Séglor®. L'association provoque un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction des coronaires par addition des effets vasoconstricteurs. Ces effets sont additifs.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Bi-profénid® 150 : 1 boîte ;
- Tigreat® 2,5 mg : ne pas délivrer ;
- Séglor® 5 mg : ne pas délivrer ;
- Lexomil® : 1 boîte ;
- Frontagel : 1 bandeau.

Le pharmacien prendra contact avec le médecin pour le Tigreat® et le Séglor®

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Bi-profénid®, Tigreat®, Séglor® et Lexomil®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et/ou mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à la migraine

- Éviter les facteurs déclenchants :
  - l'alimentation : le chocolat (phénylalanine), les fromages fermentés et les conserves de poisson (tyramine, histamine), la cuisine chinoise (glutamate), les graisses et l'alcool ;
  - la prise de stimulants (café, thé, vitamine C, Coca-Cola, tabac) ;
  - le stress ;
  - le bruit ;
  - la lumière violente ;
  - les médicaments (estrogènes, vasodilatateurs, etc.) ;
  - veiller à une bonne hygiène de vie : éviter les nuits courtes, l'hypoglycémie et respecter une alimentation équilibrée.
- Tenir un agenda des crises pour évaluer la fréquence et l'intensité des crises : noter la date, l'heure d'apparition et la durée des symptômes, les médicaments utilisés, leurs effets indésirables et leur efficacité.

Conseil relatifs à la crise

- S'allonger dans une pièce sans bruit et sans lumière, à température de 19 °C.
- Se relaxer, conseiller un bain chaud qui a un effet délassant.
- Utiliser la cryothérapie dès le début de la crise.
- Prendre le Bi-profénid® en première intention et attendre deux heures pour juger de son action avant d'avoir recours au Tigreat®.
- Les migraineux tombent vite dans la spirale des cocktails antalgiques. Il faut donc faire attention à l'automédication.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments

- Avec le Tigreat®, informer sur l'éventuelle apparition de l'effet triptan : sensation de serrement de la gorge et pesanteur de la tête. Ces effets sont transitoires. Il provoque : étourdissement, fatigue, nausées, bouffées de chaleur, palpitations cardiaques et céphalées d'accoutumance.
  Surveillance de la tension artérielle.
- Risque de somnolence avec le Lexomil® : éviter la conduite automobile, ne pas prolonger le traitement sans avis médical.
- Avec le Séglor® : risque de nausées et de paresthésie des extrémités. Attention au surdosage qui peut entraîner un ergotisme.
- Avec le Bi-profénid® : risque de gastralgie et d'hémorragie digestive, de rétention hydrosodée et d'œdèmes.

Inciter à consulter si le traitement n'améliore pas la migraine ou possède trop d'effets secondaires.

ORDONNANCE N° 5

Asthme persistant modéré

Dr Marc Fournier
11, rue du Vent
75000 Paris

M. Aero

1. Singulair® 10 mg : 1 cp par jour qsp 1 mois.
2. Pulmicort® Turbuhaler® 400 : 1 inhalation matin et soir.
3. Maxair® : 1 flacon. 1 à 2 bouffées en cas de crise.
   Se procurer un débitmètre de pointe Peak Flow Eolys.
4. Fungizone® suspension buvable : 1 cuillère à café 3 fois par jour pendant 10 jours.

Fournier

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :

- la qualité du prescripteur ;
- l'âge du patient ;
- la date de prescription ;
- la durée de prescription pour le Pulmicort®.

Analyse du dispositif

Il s'agit d'un appareil permettant l'évaluation du débit expiratoire de pointe contrôlant l'efficacité des thérapeutiques respiratoires et l'évolution de la pathologie.

Il est indiqué dans l'asthme.

Le test est à réaliser debout, le menton levé. Il faut inspirer à fond et souffler aussi fort que possible, en une poussée brusque, dans l'embout buccal du débitmètre.

Chaque test doit être effectué au maximum des possibilités et répété trois fois. Il doit être effectué matin et soir en notant la valeur la plus élevée.

Les valeurs obtenues sont à reporter sur la grille de résultats et à comparer à celles de la table des normes. Les valeurs varient en fonction de l'âge, du sexe et de la taille.

Une diminution de 20 % nécessite une réévaluation du traitement.

Bien nettoyer l'embout buccal après utilisation.

Article agréé LPPR (liste des produits et prestations remboursables) sans entente préalable.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Singulair® 10 mg Montélukast	Liste I	Antiasthmatique pour usage systémique	Asthme persistant léger à modéré	• Le comprimé est à prendre le soir, avec ou sans aliments
Pulmicort® : – budésonide 400 mg	Liste I	Glucocorticoïde antiasthmatique	Traitement continu anti-inflammatoire de l'asthme persistant	• Une inhalation matin et soir – Dévisser le capuchon – Tenir bien droit l'inhalateur, la molette vers le bas – Tourner à fond la mollette dans un sens puis dans l'autre sens en entendant un clic – Expirer profondément en dehors du Turbuhaler® – Placer l'embout buccal entre les dents – Inspirer profondément à travers l'embout buccal – Retenir sa respiration dix secondes – Nettoyer l'embout – Se rincer la bouche après utilisation • *Attention :* pas de sensation de prise

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Maxair® 200 mg Pirbutérol	Liste I	Bronchodilatateur bêta-2 mimétique à action rapide et de courte durée	Traitement symptomatique de la crise d'asthme	• Une à deux bouffées dès les premiers symptômes de crise d'asthme, sans dépasser douze bouffées par jour • Autohaler® à déclenchement par aspiration – Retirer le capuchon – Armer le système en position verticale en relevant le levier (clic) – Agiter de bas en haut l'appareil pour homogénéiser – Expirer et placer l'appareil dans la bouche – Inspirer profondément – Bloquer la respiration dix secondes – Refermer le levier et nettoyer l'embout avant de replacer le capuchon • Sensation de prise effective de la dose
Fungizone® 100 mg/ml Amphotéricine B	Liste I	Antimycosique à usage topique	Prévention des candidoses digestives (buccales)	• Une cuillerée à café quatre fois par jour à garder en bouche quelques secondes avant d'avaler • En dehors des repas

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Ce patient présente un asthme persistant modéré d'où la prescription de Singulair®, de Pulmicort® 400, de Maxair® et du débitmètre de pointe Peak Flow Eolys. Il présente une candidose buccale (Fungizone®).

Cette prescription prend en charge la crise d'asthme avec le Maxair® (bronchodilatateur d'action rapide et de courte durée) et la répétition des crises qui nécessite un traitement de fond par Singulair® et Pulmicort®.

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

L'association du Singulair® et du Pulmicort® dans le traitement de fond est bénéfique.

Le Pulmicort® est un corticoïde inhalé qui diminue la réaction inflammatoire de la muqueuse bronchique et qui restaure la sensibilité des récepteurs bêta-2 adrénergiques aux catécholamines. Le Singulair® empêche l'action des leucotriènes médiateurs de l'inflammation responsables de la bronchoconstriction, de l'augmentation de la sécrétion du mucus et de la perméabilité vasculaire.

La Fungizone® permet de traiter les candidoses buccales induites par le Pulmicort® (corticoïde inhalé).

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Singulair® 10 mg : 1 boîte de 28 comprimés ;
- Pulmicort® Turbuhaler® 400 : 1 boîte ;
- Maxair® : 1 flacon ;
- débitmètre Peak Flow Eolys : 1 unité ;
- Fungizone® : 4 flacons.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Singulair®, Pulmicort® Turbuhaler® 400, Maxair® et Fungizone®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à l'asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire bronchique chronique très souvent d'origine allergique.

▸ Conseils pour prévenir la crise

- Évincer les allergènes : acariens, moisissures, poils d'animaux domestiques.
- Lutter contre les nids d'acariens (tapis, moquette, rideaux) grâce à des acaricides.
- Entretenir régulièrement la literie.
- Aérer les pièces (un quart d'heure par jour).
- Limiter l'humidité.
- Arrêter le tabac, attention au tabagisme passif.
- Attention aux pics de pollution.
- Température des pièces comprise entre 18 et 20 °C.

▸ Conseils généraux

- Il faut bien expliquer aux patients l'action des médicaments et l'importance de l'association d'un traitement de fond et d'un traitement de crise. Le patient ne doit pas interrompre son traitement de fond même si une amélioration apparaît.
- Le patient doit toujours avoir sur lui le traitement de crise (Maxair®).
- Le patient doit reconnaître les signes de la crise (oppression thoracique, toux, sifflement) pour utiliser le Maxair® le plus tôt possible.
- L'augmentation de l'utilisation du Maxair® marque une aggravation de l'asthme.
- Il faut pratiquer un sport en prévenant le risque de crise par un échauffement progressif.
- Tous les sports peuvent être pratiqués hormis la plongée sous-marine et l'équitation
- La vaccination antigrippale est recommandée.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Le Singulair® est responsable de céphalées et d'un syndrome grippal (fièvre et courbatures).
- Le Pulmicort® est un corticoïde qui agit localement au niveau des bronches avec peu de passage dans la circulation systémique, ayant donc peu d'effets secondaires sauf locaux : candidoses buccales, raucité de la voix et toux lors de l'inhalation.
- Le Maxair® peut provoquer des palpitations et une tachycardie.
- La Fungizone® n'est pas absorbée au niveau digestif. L'action, locale uniquement au niveau des muqueuses digestives, ne provoque pas d'effets secondaires systémiques.

ORDONNANCE N° 6

Arthrose

Dr Pierre NOËL
Rhumatologue
10, av. de la Résistance
75010 PARIS

Date du jour

Marianne Gard
67 ans, 90 kg

1. Propofan® : 1 cp × 4 par jour qsp 1 mois.
2. Celebrex® 100 mg : 1 cp matin et soir qsp 15 jours.
3. Art® 50 : 2 cp par jour pendant 1 mois.
4. Piasclédine® : 1 gélule par jour.

Noël

Recevabilité de l'ordonnance

Recevable.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Propofan® : – paracétamol 400 mg – dextropropoxyphène 27 mg – caféine 30 mg	Liste I	Antalgiques opiacés faibles associés Dextropropoxyphène en association Analgésique Psychostimulant	Douleur d'intensité modérée	• Un comprimé quatre fois par jour • Le comprimé doit être avalé avec un grand verre d'eau, si possible au cours d'un repas • Ne pas le croquer • Bien espacer les prises de quatre heures minimum en évitant les prises tardives dans la journée
Celebrex® 100 mg Célécoxib	Liste I	AINS	Traitement symptomatique de l'arthrose	• Un comprimé matin et soir • À prendre à jeun ou au cours d'un repas en évitant les graisses
Art® 50 50 mg Diacerhéine	Liste I	Antiarthrosique	Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles de l'arthrose	• Répartir la prise : une gélule le matin et une gélule le soir au cours d'un repas • Ne pas ouvrir les gélules, les avaler avec un grand verre d'eau
Piasclédine® : – insaponifiables d'avocat 100 mg – insaponifiables de soja 200 mg		Antiarthrosique à usage trophique	Traitement d'appoint des douleurs arthrosiques	• Une gélule par jour le matin avec un verre d'eau au cours du repas

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Cette patiente présente une arthrose (Art® 50 et Piasclédine®) accompagnée de manifestations inflammatoires (Celebrex®) douloureuses (Propofan®).

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

Cette ordonnance présente une association bénéfique : un traitement symptomatique qui traite la douleur et l'inflammation présentes dans l'arthrose (Celebrex®-Propofan®) et un traitement de fond par des antiarthrosiques d'action lente (Art® 50 et Piasclédine®) qui seraient chondroprotecteurs (association de deux anti-arthrosiques).

Cette association a pour objectif de lutter contre la douleur et de limiter la poussée inflammatoire. L'action antalgique est rapide grâce au Propofan® mais le Celebrex® possède également une action antalgique par ses propriétés d'AINS. Le traitement de la douleur est primordial dans l'arthrose.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Propofan® : 6 boîtes de 20 comprimés ;
- Celebrex® 100 mg : 1 boîte de 30 comprimés ;
- Art® 50 : 2 boîtes de 30 gélules ;
- Piasclédine® : 1 boîte de 15 gélules.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Propofan®, Célébrex® et Art® 50.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et/ou mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à l'arthrose

La prise en charge thérapeutique passe avant tout par le respect de règles dont le but est de réduire les contraintes subies par l'articulation et de maintenir les amplitudes articulaires. La gonarthrose ou arthrose du genou est la plus fréquente, surtout chez la femme.

- Lutter contre le surpoids ou l'obésité constitue le premier moyen d'économiser l'articulation.
- Lors de la crise douloureuse, conseiller la mise au repos de l'articulation plusieurs fois par jour. Lorsque la poussée est terminée, il faut bouger pour éviter l'ankylose articulaire même si le mouvement est encore douloureux, d'où l'intérêt de la prescription d'antalgiques de palier I ou II presque en continu. Ne pas arrêter l'antalgique même si une amélioration apparaît.
- Il est nécessaire de pratiquer une activité physique régulière pour éviter la perte de masse musculaire. Cette activité physique doit être adaptée : marche à pied sur terrain plat (trois fois trente minutes par semaine), natation.
- L'excès d'activité physique et les sports violents à ondes de choc (tennis, jogging, équitation, judo) sont à proscrire.
- Il faut éviter la station debout prolongée en charge, le piétinement, la montée et la descente d'escaliers.
- En position assise, il faut éviter le croisement des jambes qui maintient le genou fléchi.
- Les séances de rééducation sont utiles pour conserver l'amplitude articulaire et empêcher d'adopter de mauvaises postures, moins douloureuses mais souvent déformantes.
- Penser à conseiller des aides à la marche (cannes), des semelles orthopédiques qui amortissent les chocs et des orthèses (genouillères). Attention aux talons : la bonne hauteur se situe entre deux et trois centimètres.
- Il faut prévenir la déminéralisation osseuse qui accélère l'arthrose, éviter le tabac et l'alcool. Consommez des aliments lactés et riches en vitamine D.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Le Propofan® présente des risques de nausées, de constipation, de tachycardie et d'insomnie (caféine). Si constipation, conseiller un laxatif doux (ex : Duphalac®).
- Le Celebrex® présente un risque de gastralgies. Il faut donc prendre le comprimé au milieu du repas ou conseiller des protecteurs gastriques. Il peut survenir des œdèmes périphériques, des vertiges et des céphalées.
- L'Art® 50 peut entraîner des diarrhées et une coloration foncée des urines non pathologique. La Piasclédine® présente des régurgitations à odeur lipidique.

Conseils associés

- L'utilisation de la phytothérapie (harpagophytum, prêle) en complément de soins.
- Les compléments alimentaires riches en glusosamine sulfate en complément des antiarthrosiques.
- L'emploi de cryothérapie lors des poussées douloureuses et de thermothérapie permet de déverrouiller l'articulation surtout le matin (Coldhot™).
- L'application locale d'anti-inflammatoires, en particulier sur les rhizarthroses en respectant les précautions d'utilisation d'usage.
- Le thermalisme a démontré son efficacité.
- Dans la gonarthrose et l'arthrose de la hanche, l'injection d'acide hyaluronique intra-articulaire améliore la mobilité articulaire.
- La chirurgie est le dernier recours (prothèse de hanche et de genou).

ORDONNANCE N° 7

Hypertrophie bénigne de la prostate et rhinite

Dr Jacques Marty
Dermatologue
2, rue Princesse
75006 PARIS

M. Leborgne
75 ans

Chibro-proscar® : 1 cp le matin 1 mois.

Permixon® : 2 gélules par jour au cours des repas 1 mois.

Dafalgan® 500 mg : 4 gélules par jour pendant 5 jours.

Rhinadvil® : 1 cp 3 fois par jour pendant 5 jours.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :
- la date de l'ordonnance ;
- le prénom du patient ;
- la signature du médecin.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Chibro-proscar® 5 mg Finastéride	Liste I	Inhibiteur de la 5α testostérone réductase	Hypertrophie bénigne de la prostate	• Un comprimé le matin
Permixon® 160 mg Serenoa repens		Extrait de plante (anti-inflammatoire, diminue la prolifération de cellules)	Hypertrophie bénigne de la prostate	• Deux gélules par jour • Bien respecter la prise en mangeant pour limiter les nausées
Dafalgan® 500 mg Paracétamol		Analgésique Antipyrétique	États fébriles	• Une à deux gélules par prise en respectant un intervalle de quatre heures entre les prises • Avaler les gélules avec un verre d'eau
Rhinadvil® : – ibuprofène 200 mg – pseudoéphédrine chlorhydrate 30 mg		Décongestionnant nasal à usage systémique	Traitement symptomatique de la congestion nasale	• Un comprimé trois fois par jour au cours du repas en séparant les prises de six heures • Ne pas prolonger le traitement plus de cinq jours

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Il s'agit d'un patient qui présente une hypertrophie bénigne de la prostate (Chibro-proscar® et Permixon®).

Il souffre d'une rhinite avec le « nez bouché » (Rhinadvil®) accompagnée de fièvre (Dafalgan®).

Contre-indication(s) et/ou interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou posologie anormale

Cette prescription présente une contre-indication absolue entre le Rhinadvil® et l'état pathologique du patient, l'hypertrophie bénigne de la prostate.

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique direct qui stimule les récepteurs-α créant une vasoconstriction et une fermeture du sphincter au niveau urétral, ce qui entraîne un risque de rétention urinaire aiguë surtout chez les patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Chibro-proscar® : 1 boîte ;
- Permixon® : 1 boîte ;
- Dafalgan® 500 : 2 boîtes ;
- Rhinadvil® : ne pas délivrer.

Le pharmacien prendra contact avec le médecin pour la prescription du Rhinadvil®.

Formalités de délivrance

Elles concernent la spécialité Chibro-proscar®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de la délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à l'hypertrophie bénigne de la prostate

- L'adénome prostatique est une pathologie bénigne, il est important de rassurer le patient. Il n'existe pas, en effet, de liens entre adénome et carcinome ni de risque de dégénération de l'adénome en carcinome. Toutefois, ces pathologies peuvent être associées. Il faut donc exercer une surveillance régulière par un toucher rectal et un dosage des PSA (antigène spécifique de la prostate) afin d'éviter toute complication.
- L'impériosité d'uriner est un effet gênant pour le patient qui a tendance à moins boire, ce qui entraîne un risque d'infection urinaire également favorisée par la stase urinaire liée à l'adénome prostatique ; il faut donc conserver un apport hydrique journalier suffisant (1,5 L).
- Ne pas retenir volontairement les urines.
- Il faut éliminer ou diminuer la consommation d'aliments irritants pour la prostate comme le poivre, le vin blanc, la bière, le piment, la moutarde et les épices.
- Il est nécessaire de conserver un exercice physique (marche à pied) car la sédentarité prédispose à la constipation et à la stase veineuse qui augmentent la congestion des organes pelviens.
- La rétention urinaire aiguë est une complication sérieuse de l'adénome. Elle peut être déclenchée par la prise de médicaments d'automédication courante (anticholinergiques ou vasoconstricteurs sympathomimétiques), même sous forme de gouttes nasales ou de collyres.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Le Chibro-proscar® entraîne des troubles sexuels (impuissance, baisse de la libido et trouble de l'éjaculation).
- Le Permixon® entraîne des troubles digestifs de type nausées et douleurs abdominales.
- La pseudoéphédrine est un sympathomimétique direct provoquant une tachycardie, des palpitations, des vertiges et une sécheresse buccale.
  La prise tardive peut entraîner une insomnie provoquée par les palpitations.
- L'ibuprofène est responsable de gastralgies.

La prise en charge du rhume doit se limiter à un traitement local par des inhalations décongestionnantes ou des solutions de lavage de nez à base de sérum physiologique ou d'eau de mer.

ORDONNANCE N° 8

Hypertension artérielle et dyslipidémie

Dr Serge LÉGER **Cardiologue** **75020 Paris** M. BOYER 51 ans 1. Teveten® : 1 comprimé matin et soir. 2. Tenstaten® : 2 comprimés par jour. 3. Nebilox® : 1 comprimé par jour. 4. Crestor®.10 mg : 1 comprimé par jour. Traitement pour un mois. Acheter un autotensiomètre poignet. Léger

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance est non recevable. Il manque les mentions suivantes :

- l'adresse du médecin ;
- le prénom du patient ;
- la date de l'ordonnance.

Analyse du dispositif

Il s'agit d'une montre autotensiomètre automatique avec un brassard à porter au poignet.

L'affichage est digital. Il indique la pression systolique (mm Hg), diastolique (mm Hg) et le pouls.

Il permet le contrôle à domicile de la tension artérielle.

Le contrôle s'effectue sur le poignet gauche, au repos, en position assise. Le poignet portant le brassard doit se trouver à la hauteur du cœur. Les mesures doivent se faire à heures régulières, le matin avant la prise de médicaments et le soir avant le coucher. Il faut répéter la mesure deux à trois fois de suite. Il faut noter les valeurs en précisant l'heure, la date et le traitement en cours.

Les mesures s'effectuent au minimum trois jours de suite.

Non remboursé.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Teveten® 300 mg Éprosartan	Liste I	Antagoniste de l'angio-tensine II (sartan)	Hypertension artérielle	• Un comprimé matin et soir au cours ou en dehors des repas mais à heures régulières
Tenstaten® 50 mg Ciclétanine	Liste I	Diurétique du segment cortical de dilution (apparenté aux diurétiques thiazidiques)	Hypertension artérielle	• Deux comprimés à prendre ensemble, de préférence le matin
Nebilox® 5 mg Nébivolol n.m.	Liste I	Bêtabloquant cardiosélectif	Hypertension artérielle	• Un comprimé le matin, de préférence à heure régulière avec ou sans repas
Crestor® 10 mg Rosuvastatine	Liste I	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statines)	Hypercholestérolémies pures Dyslipidémies mixtes	• Un comprimé matin ou soir, indépendamment des repas

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Il s'agit d'un patient présentant une hypertension artérielle prise en charge par la trithérapie Teveten®-Tenstaten®-Nebilox®. Il présente une dyslipidémie prise en charge par le Crestor®.

Contre-indication(s) et/ou interaction(s) médicamenteuse(s) et/ou posologie anormale

L'association Teveten®-Tenstaten® nécessite des précautions d'emploi. Le risque est une hypotension artérielle en cas de déplétion hydrosodée.

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

L'hypertension artérielle et la dyslipidémie sont deux facteurs de risque cardio-vasculaire.

La trithérapie Teveten®-Tenstaten®-Nebilox® est une association bénéfique traitant les différents facteurs de l'hypertension artérielle. Le Teveten® et le Tenstaten® diminuent la volémie, le Nebilox® permet la réduction de la fréquence cardiaque en abaissant le tonus sympathique cardio-accélérateur.

La prise en charge de la dyslipidémie par le Crestor® est bénéfique. La dyslipidémie entraînant la formation de plaques d'athéromes est un facteur de risque cardio-vasculaire qui s'ajoute à l'hypertension artérielle.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Teveten® : 1 boîte de 56 comprimés ;
- Tenstaten® : 2 boîtes de 30 comprimés ;
- Nebilox® : 1 boîte de 30 comprimés ;
- Crestor® 10 mg : 1 boîte de 28 comprimés ;
- autotensiomètre : 1 unité.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Teveten®, Tenstaten®, Nebilox® et Crestor®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.

- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Conseils relatifs à l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardio-vasculaire évoluant sans signes cliniques. Les mesures hygiéno-diététiques sont très importantes dans la prise en charge de l'hypertension artérielle. Il faut :

- arrêter le tabac ;
- diminuer l'alcool : deux à trois verres par jour maximum ;
- limiter la surcharge pondérale ;
- un apport sodé limité à 6 g par jour (attention au sel caché) ;
- un régime pauvre en lipides et en glucides ;
- pratiquer une activité physique adaptée et régulière comme la marche ;
- pratiquer si possible des méthodes de relaxation : l'anxiété et le stress ne provoquent pas d'hypertension artérielle, mais ces méthodes peuvent s'avérer utiles pour le tonus sympathique ;
- rappeler l'importance de la bonne observance du traitement médicamenteux et de la surveillance de la tension artérielle.

Conseils relatifs aux effets secondaires des médicaments prescrits

- Le Teveten® provoque des vertiges, des céphalées, des bouffées de chaleur et une asthénie.
- Le Tenstaten® provoque une hypokaliémie, une hyponatrémie et une hypovolémie. Il faut éviter toute automédication de laxatifs qui provoque une hypokaliémie. De même, il faut se méfier de la diarrhée. Attention aux fortes chaleurs : le patient doit alors consommer au moins deux litres d'eau par jour.
- Le Nebilox® provoque une bradycardie et une asthénie. Une dyspnée et des céphalées sont possibles.
- Le Crestor® provoque des céphalées, des vertiges et une asthénie. Les principaux effets secondaires sont les myalgies et la faiblesse musculaire. Il est dose-dépendant. La surveillance des CPK (créatine-phosphokinase) est l'examen biologique indispensable pour la surveillance du traitement.

ORDONNANCE N° 9

Maladie d'Alzheimer

Docteur André DUPONT
Neurologue
1, avenue d'Italie
75000 PARIS

Mme Gisèle Loire
85 ans

Aricept® 5 mg
1 comprimé par jour qsp 1 mois.

Seropram® 20 mg
1 comprimé le matin qsp 1 mois.

Stilnox®
1/2 comprimé le soir.

Arestal® 1 mg
2 comprimés si diarrhée sans dépasser 8/jour.

Resource Energy : 2 briquettes par jour qsp 1 mois.

Surveiller le poids corporel.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance n'est pas recevable. Il manque les mentions suivantes :

- la date de la prescription ;
- la durée de prescription pour Stilnox® et Arestal® ;
- la signature du prescripteur.

Analyse du dispositif

Il s'agit d'un aliment diététique à des fins médicales pour supplémentation orale.

C'est une boisson lactée hypercalorique sans lactose qui est indiquée dans les états de dénutrition.

Différents parfums sont disponibles. Il est préférable de consommer frais.

Remboursé LPPR.

Analyse des spécialités

Nom Dosage DCI	Liste et/ou législation particulière	Classe pharmacologique et/ou thérapeutique	Indication thérapeutique	Conseils à donner pour la prise et/ou l'emploi
Aricept® 5 mg Donépézil chlorhydrate	Liste I Prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement	Anticholinestérasique	Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légère à modérément sévère	• Prendre le soir au coucher avec un grand verre d'eau • La prise doit être régulière
Seropram® 20 mg Citalopram	Liste I	Antidépresseur Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine	Épisodes dépressifs majeurs	• Prendre le matin au repas ou en dehors des repas
Stilnox® 10 mg Zolpidem tartrate	Liste I Durée de prescription limitée à quatre semaines	Hypnotiques sédatifs apparentés aux benzodiazépines	Insomnies	• Prendre immédiatement avant le coucher avec un grand verre d'eau
Arestal® 1 mg Oxyde de lopéramide	Liste II	Antidiarrhéique	Diarrhées	• Deux comprimés en première intention à renouveler avec un comprimé à chaque selle non moulée sans dépasser huit par jour • Boire abondamment

Analyse globale de la prescription

But thérapeutique

Il s'agit d'une prescription pour une femme âgée de 85 ans souffrant de la maladie d'Alzheimer (Aricept®). Les troubles dépressifs fréquemment associés à cette pathologie sont pris en charge par le Seropram®. L'insomnie, également courante dans cette pathologie, est traitée par le Stilnox®. Les diarrhées sont fréquentes avec l'Aricept®, ce qui explique la prescription de l'Arestal®.

Association(s) médicamenteuse(s) bénéfique(s)

L'objectif thérapeutique de cette prescription est d'agir sur plusieurs composantes de la maladie :

- association bénéfique entre Aricept® spécifique de la maladie d'Alzheimer et le Seropram® qui traite la dépression, avec le Stilnox® pour l'insomnie. Nous avons donc l'association d'un traitement spécifique (Aricept®, l'inhibiteur de d'acétylcholinestérase entraînant une diminution des concentrations d'acétylcholine diminuée dans la pathologie d'Alzheimer) avec deux médicaments non spécifiques de la maladie d'Alzheimer(Stilnox® et Séropram®) ;
- association bénéfique avec l'Arestal® qui a pour but de s'opposer à la diarrhée, principal effet secondaire de l'Aricept®.

Délivrance

Après accord du pharmacien :

- Aricept® 5 mg : 1 boîte de 28 comprimés ;
- Séropram® 20 mg : 1 boîte de 28 comprimés ;
- Stilnox® : 1 boîte de 7 comprimés ;
- Arestal® 1 mg : 1 boîte de 20 comprimés ;
- Resource energy : 60 briquettes.

Formalités de délivrance

Elles concernent les spécialités Aricept®, Séropram®, Stilnox® et Arestal®.

Mentions à reporter sur l'ordonnancier

- Date de la délivrance.
- Nom et adresse du prescripteur et spécialité.
- Numéro d'ordre.
- Forme galénique.
- Dénomination de la spécialité et dosage.
- Quantités délivrées.
- Nom et adresse du patient.

Mentions à reporter sur l'ordonnance

- Tampon de la pharmacie.
- Date de délivrance.
- Numéro d'ordre de l'ordonnancier.
- Quantités délivrées.

Mentions à reporter sur le conditionnement des spécialités en liste

- Posologie et mode d'emploi.

Conseils

Les conseils sont à donner à une personne de l'entourage du patient.

Conseils relatifs à la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection mentale évolutive sans guérison, l'Aricept® permet d'en ralentir l'évolution. Le patient doit se faire aider par une personne pouvant assurer l'observance du traitement.

- La prise du traitement doit se faire sans oubli.
- Conseiller l'achat d'un semainier pour la prise des médicaments.
- Conseiller les ateliers mémoire et l'aide de psychologues, favoriser la lecture.
- Conseiller les séances d'orthophonie qui stabilisent les troubles du langage.
- Conseiller les séances de kinésithérapie pour éviter la perte musculaire et le mouvement, ce qui aggrave l'isolement du patient, favoriser les promenades.
- Proposer des aides techniques pour ces patients qui ont des troubles de la préhension (couverts à gros manches, lacets élastiques, etc.).
- L'anorexie, déjà fréquente chez les personnes âgées, est un effet secondaire du traitement. La surveillance du poids se doit d'être régulière.

Surveillance médicale pendant le traitement

- Prévenir du risque de crampes musculaires sous Aricept® ainsi que de l'augmentation des rhumes.
- L'effet de l'antidépresseur est obtenu après quatre semaines de traitement.
- Ne pas dépasser la dose prescrite du Séropram® : risque de syndrome sérotoninergique.
- L'insomnie est fréquente en début de traitement ainsi que l'anorexie.
- Prévenir du risque de vertiges, donc de chutes qui peuvent être plus graves chez les personnes âgées.
- La prise de benzodiazépines doit être la plus courte possible : elles ont pour effet secondaire l'amnésie rétrograde, ce qui aggrave les troubles mnésiques de la maladie.
  Cette prise peut entraîner des céphalées et une baisse de vigilance diurne, voire une somnolence, des vertiges et une asthénie (présente également dans la maladie).
- Ne pas consommer d'alcool, éviter la conduite automobile, etc.
- L'Arestal® peut être responsable de constipation et de météorisme.
- Veiller à l'hygiène de vie alimentaire en respectant notamment les repas. Attention à la dénutrition : conseiller des compléments nutritionnels (Clinutren®, etc.) et peser le patient régulièrement.
- En cas de troubles de la déglutition, proposer des eaux gélifiées.
- Aménager l'habitat : améliorer la vie du patient et préserver son autonomie à domicile.
- Protéger les endroits dangereux (portes, fenêtres, prises électriques, etc.), supprimer le gaz, ranger en lieu sûr les produits toxiques que le malade pourrait confondre avec de la nourriture et aménager la maison pour éviter les chutes.

Immunologie

Introduction

L'immunologie est la science qui étudie les mécanismes de défense de l'organisme contre toute agression extérieure. Le corps possède un ensemble de défenses constituées d'organes et de cellules dont la fonction est de neutraliser ou de détruire tout corps étranger microscopique appelé « antigène ». Ces organes et ces cellules, répartis dans tout l'organisme, forment le système immunitaire et expriment notre immunité. L'immunité est définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme :

- de reconnaître et de tolérer ce qui lui appartient, le *soi ;*
- de reconnaître et d'éliminer ce qui lui est étranger, le *non-soi.* Le non-soi est constitué, d'une part, des substances étrangères ou des agents infectieux (bactéries, virus, parasites, champignons) auxquels il est exposé et, d'autre part, de ses propres constituants altérés, cellules mutantes cancéreuses, par exemple.

L'immunité met en jeu deux processus :

- l'immunité *non spécifique* ou *naturelle* qui fait intervenir les cellules de la phagocytose et constitue la première ligne de défense ;
- l'immunité *spécifique* qui se développe en quelques jours et qui est caractérisée par la reconnaissance spécifique de l'antigène et par la mémoire immunologique de la rencontre avec cette substance étrangère.

CHAPITRE 1

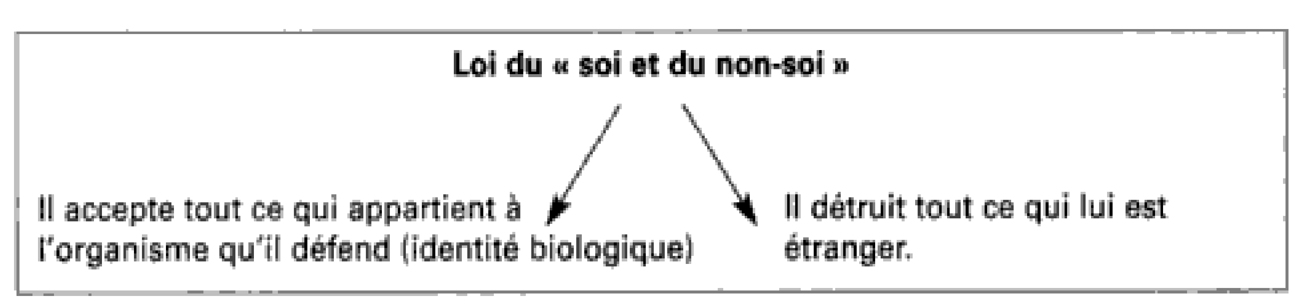
Le soi et le non-soi, l'identité biologique

Principe de base du système immunitaire

Le système immunitaire fonctionne selon la :



Loi du soi et du non-soi.



Le *soi* ou *identité biologique d'un individu* est déterminé par la présence, à la surface de toutes ses cellules, de macromolécules qui lui sont propres et qui sont l'« expression » de son génome. Ces molécules, appelées « marqueurs antigéniques du soi », sont contrôlées par nos gènes. Le soi est ainsi exposé sur les membranes de nos cellules.

Chez l'homme, ces marqueurs du soi sont différents sur les cellules nucléées et sur les hématies (cellules sans noyau). Sur les cellules nucléées, on trouve les marqueurs du système CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) et, sur les hématies, les marqueurs des systèmes ABO et rhésus (groupes sanguins).

L'ensemble des marqueurs du soi constitue la *carte d'identité biologique ;* elle est spécifique d'un individu donné au sein d'une espèce donnée.

Les trois systèmes de marqueurs du soi chez l'homme

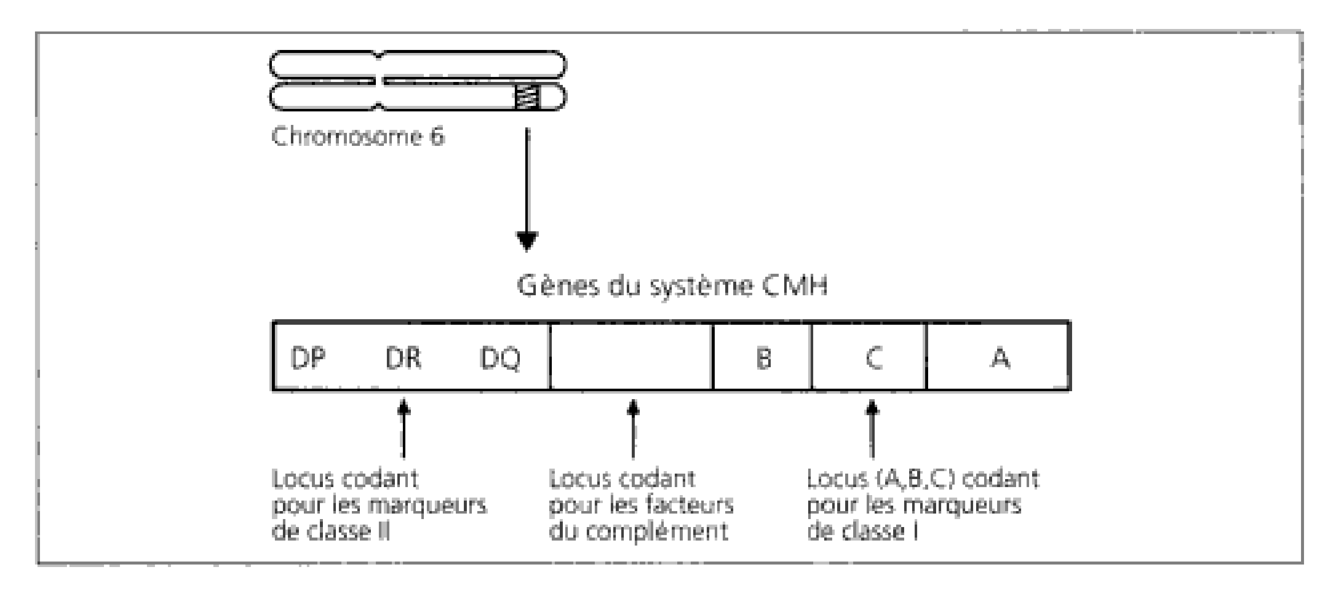
Toute cellule possède à sa surface un ensemble de *protéines membranaires.*

Système CMH ou HLA : antigènes d'histocompatibilité

Le système CMH ou HLA représente une première famille de protéines membranaires qui ont d'abord été reconnues sur les leucocytes, d'où le nom de « système HLA » (*human leucocyte antigen*). Ce terme est toujours utilisé mais on lui préfère actuellement celui de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) qui annonce les incompatibilités tissulaires survenant chez un individu lors d'une greffe.

Propriétés des gènes du système CMH : les gènes codant pour les molécules du système CMH sont regroupés sur les chromosomes 6 en six loci (emplacements) principaux (A, B, C, DP, DR et DQ) comportant chacun un grand nombre d'allèles (gènes exerçant la même fonction mais de manière différente).

Fig. 2. **Organisation et diversité génétique des marqueurs du soi.**



Chaque gène s'exprime sous la forme d'une protéine membranaire et chaque individu présente une combinaison *quasiment unique* des allèles codant pour le CMH dans l'espèce humaine. Il existe plusieurs milliards de combinaisons possibles dans le système CMH.

La *combinaison des protéines* codées par les *gènes CMH* est caractéristique de chaque individu ; elles forment la *carte d'identité immunologique* de la personne.
Exemple : **A_{23}, B_{18}, C_{12}, DR_2/A_{30}, B_8, C_{47}, DR_6.**

Système ABO : antigènes des groupes sanguins

Le système ABO détermine l'existence de quatre groupes sanguins différents chez l'homme : groupes A, B, AB et O qui correspondent à des marqueurs différents localisés sur les hématies.

Chaque groupe sanguin est caractérisé :
- **par la présence ou l'absence à la surface des hématies *d'un ou de deux marqueurs, antigènes A, B* ;**
- **par la présence ou l'absence *dans le plasma d'anticorps* (anticorps anti-A, anticorps anti-B) appelés également « agglutinines » et apparaissant dans les trois à six premiers mois de vie.**

Pour un individu donné, ses anticorps ou agglutinines sont dirigés contre les antigènes qui ne sont pas présents à la surface de ses hématies. Les anticorps du système ABO sont dits « naturels » parce qu'ils ne nécessitent pas de contact avec l'antigène pour être produits.

Ainsi, par exemple, si le sujet appartient au *groupe A*, ses hématies présentent des *antigènes A* et son sérum comporte des anticorps dirigés contre l'antigène B (*anticorps anti-B*). On ne peut donc lui transfuser du sang de groupe B (hématies porteuses d'antigènes B) sous peine de voir apparaître une hémolyse (destruction des globules rouges du donneur qui seront agglutinées par le sérum du receveur présentant des anticorps anti-B) et un choc transfusionnel.

Système rhésus

Le système rhésus est le second système antigénique attaché aux hématies. Les marqueurs du système rhésus sont nombreux : il existe 47 molécules antigéniques différentes, ou marqueurs rhésus, de nature protéique.

Parmi ses 47 marqueurs, 5 jouent un rôle important en transfusion :
- **l'*antigène D* appelé « antigène rhésus standard » : le rhésus positif ou négatif est toujours donné par rapport à l'antigène D. Par exemple, un sujet du groupe A et porteur de l'antigène D sera A+, un sujet de groupe A non porteur de l'antigène D sera A-.**
- **les *antigènes C, c, E, e.***

Les antigènes sont codés à partir des chromosomes 1. Ils existent en grande quantité sur les hématies et en petit nombre sur les plaquettes, les leucocytes et les cellules de certains tissus.

Les individus rhésus négatif ne possèdent pas d'anticorps antirhésus, mais ils en fabriquent lorsqu'ils sont mis en contact avec des hématies portant l'antigène D ou facteur rhésus. Les anticorps du système rhésus sont des anticorps *acquis activement* ; il n'existe pas d'anticorps naturels dans le système rhésus.

	Système CMH ou HLA	Système ABO	Système rhésus
Marqueurs (glycoprotéines)	A, B, C, DP, DQ, QR	A, B	D, C, c, E, e (cinq importants)
Localisation	Sur les membranes de toutes nos cellules nucléées Classe I : A, B et C sur les cellules nucléées Classe II : DP, DR et DQ sur LB, LT et macrophages	Sur les membranes des hématies	Sur les membranes des hématies et des leucocytes
Anticorps associés	Pas d'anticorps naturels	Anticorps anti-A et anticorps anti-B	–

Tab. 1. **Comparatif des trois systèmes.**

Phénotype	Antigène sur les hématies	Anticorps dans le sérum
Groupe A	A	Anti-B
Groupe B	B	Anti-A
Groupe AB	A et B	Aucun
Groupe O	–	Anti-A et anti-B
Rh+	D	Aucun
Rh-	Aucun	Pas d'anticorps naturels

Tab. 2. **Les groupes sanguins.**

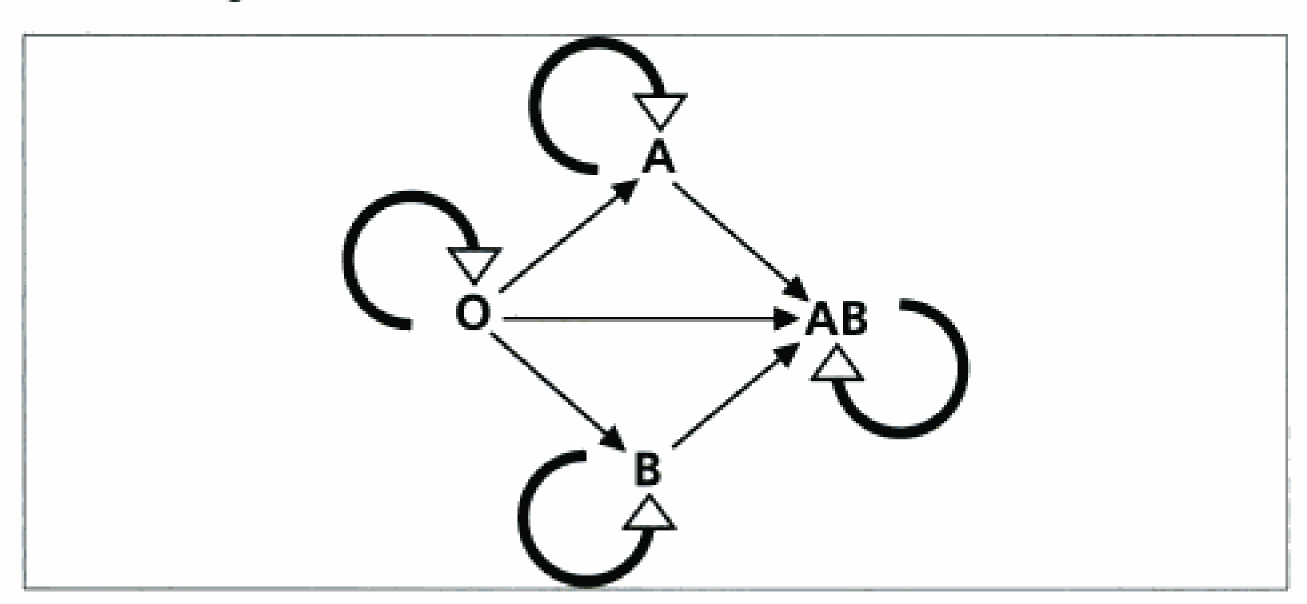
Rôles des différents systèmes de marqueurs

▸ Fonctions des marqueurs CMH ou HLA

- Chaque cellule expose en permanence son contenu sur sa membrane grâce à ses marqueurs CMH qui s'associent à des fragments de protéines de la cellule : ainsi, il y a exposition du soi grâce à la formation de complexes marqueurs CMH-peptides du soi. Cela forme le *soi immunologique*. Le système immunitaire ne déclenche aucune réaction contre ce soi.
- Les marqueurs CMH permettent la *reconnaissance de l'antigène* par les lymphocytes T : ce sont principalement les marqueurs CMH de classe I qui vont se lier à un peptide étranger (ex. : peptide viral ou bactérien) et c'est l'ensemble marqueur CMH de classe I-peptide étranger qui sera reconnu comme du non-soi par les lymphocytes T4 de l'organisme.
- Les marqueurs CMH, définissant (avec les marqueurs ABO et rhésus) l'identité biologique d'un individu, jouent un *rôle primordial dans les transplantations d'organes et les greffes de tissus*. On veillera à la compatibilité la plus proche entre le donneur et le receveur pour éviter que le greffon ne soit rejeté par le système immunitaire du receveur.

▸ Fonctions des marqueurs ABO

Fig. 3. **Règles de transfusion.**



- Groupe O : donneur universel.
- Groupe AB : receveur universel.
- Ne jamais introduire dans un organisme des hématies pouvant être agglutinées par les anticorps du receveur.

▹ *Application des règles de transfusion*

- Les sujets du *groupe O* ne portent pas d'antigènes du système ABO sur leurs hématies. Ils sont *donneurs universels* puisque leurs hématies ne pourront pas être agglutinées par le sérum d'un donneur. En revanche, ils ne peuvent *recevoir que du sang du groupe O* car leur sérum contient des anticorps anti-A et anti-B qui agglutineraient les hématies d'un donneur A, B ou AB.
- Les sujets du *groupe AB*, portant les antigènes A et B sur leurs hématies, sont dits « receveurs universels ». Ils n'ont ni anticorps anti-A ni anticorps anti-B dans leur sérum. En revanche, ils ne peuvent donner leur sang qu'aux sujets de groupe AB.

▸ Fonction des marqueurs rhésus

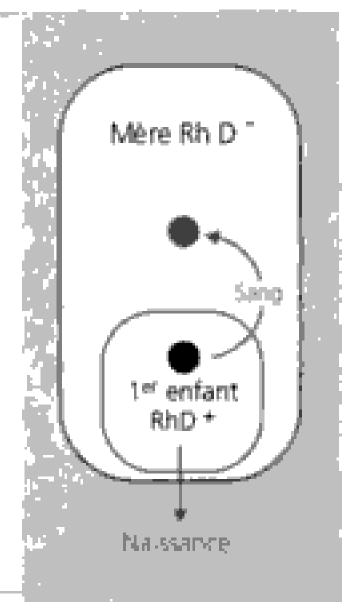
▹ *En cas de transfusion*

L'*antigène D étant très immunogène* (capable de déclencher une réaction immunitaire), il faudra impérativement respecter la compatibilité rhésus. Ce sont les sujets O Rh- qui sont *donneurs universels*. Les hématies du donneur, étant dépourvues d'antigènes A, B et D, ne déclencheront pas de réaction immunitaire chez le receveur, quel que soit son groupe.

▹ *En cas de grossesse*

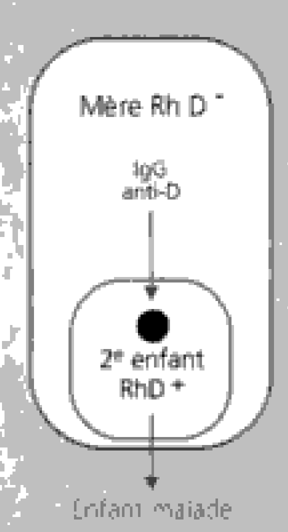
Phase de sensibilisation

Lorsqu'une femme de rhésus *Rh- porte un enfant de rhésus Rh+*, la présence d'anticorps antirhésus est observée chez la mère quelques jours après l'accouchement. Au cours de l'accouchement, un saignement placentaire libère dans la circulation maternelle des hématies fœtales Rh+ qui donnent lieu à la formation d'anticorps anti-D (IgG) capables de traverser le placenta lors d'une grossesse ultérieure



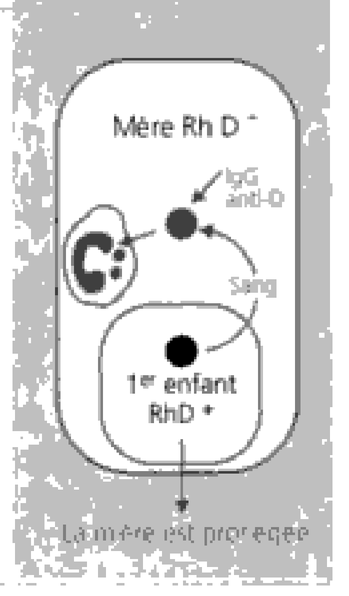
Maladie hémolytique

Lorsqu'une *seconde grossesse* se déroule sans précautions préalables et si, de nouveau, l'enfant est de rhésus Rh+, les anticorps formés par la mère en grande quantité, suite à l'immunisation fœto-maternelle, vont entraîner la destruction massive des hématies fœtales Rh+



Prophylaxie par Ig anti-D

Toute mère Rh- donnant naissance à un enfant Rh+ sera traitée, 72 heures après la naissance, par des immunoglobulines anti-Rh (Ig anti-D) d'origine humaine qui détruiront les éventuelles hématies fœtales qui pourraient se trouver dans son sang



Tab. 3. **L'incompatibilité fœto-maternelle.**

Non-soi, cible du système immunitaire

Le non-soi représente l'ensemble des molécules différentes du soi, c'est-à-dire non codées par le génotype d'un individu et entraînant chez celui-ci, lors de leur introduction dans l'organisme, une réaction immunitaire : ce sont les immunogènes ou antigènes.

Un immunogène ou antigène est une substance capable d'induire une réponse immunitaire.

Caractéristiques de l'antigène

▸ Définition

L'antigène est toute substance qui peut être reconnue par le système immunitaire. Lorsqu'il est introduit dans un organisme qui ne le possédait pas, un antigène provoque la stimulation des cellules immunocompétentes et la formation d'anticorps spécifiques avec lesquels il se combinera de manière élective.

Les antigènes sont des corps figurés vivants ou morts (cellules, éléments cellulaires, bactéries, champignons, particules virales) ou des molécules chimiques très diverses (toxines, protéines du système ABO, etc.) qui vont agresser l'organisme.

▸ Différents types d'antigène

Actuellement, on estime que le nombre d'antigènes est infini. Toutefois, selon la capacité que présente un immunogène à déclencher une réaction immunitaire, on parle d'« immunogène fort », « faible » ou d'« haptène ».

Les *haptènes* sont des substances chimiques bien définies qui ne sont pas immunogènes par elles-mêmes mais qui le deviennent après avoir été fixées à une molécule « porteuse ». En l'absence de molécule porteuse, un haptène peut réagir spécifiquement avec les anticorps dont elle a permis la formation.

▸ Site antigénique

On appelle « site antigénique » ou « déterminant antigénique » ou « épitope » la fraction de la molécule qui sera reconnue spécifiquement par un lymphocyte ou par un anticorps. Il y aura combinaison entre ce déterminant antigénique et l'anticorps ou le lymphocyte.

Soi modifié reconnu comme non-soi

Le non-soi est aussi le *soi modifié par l'environnement.*

Exemples :

- les cellules cancéreuses (où l'expression du génome est perturbée) ;
- les cellules subissant des mutations ;
- les cellules mortes ou altérées exprimant à leur surface des molécules différentes des molécules normales du soi.

Ces molécules du soi altéré, associées aux marqueurs membranaires du système CMH, sont reconnues comme du non-soi et seront donc détruites par le système immunitaire.

- Le système immunitaire est capable de distinguer les propres éléments de l'organisme, le soi des éléments étrangers (bactéries, virus, venin, etc.) et des éléments devenus défectueux (cellules cancéreuses) appelés le « non-soi ».
- L'homme possède des marqueurs, ou molécules spécifiques, sur la membrane de toutes les cellules de l'organisme. On distingue les marqueurs du système CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), les marqueurs du système ABO et les marqueurs du système rhésus (groupes sanguins). Ils définissent l'identité biologique d'un individu.
- Un antigène est une substance identifiée comme étrangère à l'organisme et capable de déclencher une réaction immunitaire visant à l'éliminer.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Cochez la ou les bonnes affirmations.**

   Les cellules exprimant à leur surface les antigènes CMH de classe II sont :
   a) les fibroblastes ;
   b) les lymphocytes B ;
   c) les hématies ;
   d) les macrophages.

   Le complexe majeur d'histocompatibilité :
   a) intervient dans les transfusions sanguines ;
   b) permet de prévoir les incompatibilités entre un greffon et un receveur ;
   c) joue un rôle dans les réactions immunitaires spécifiques ;
   d) est codé par plusieurs allèles d'un seul gène ;
   e) est codé par plusieurs gènes comportant chacun de nombreux allèles.

   On redoute l'incompatibilité fœto-maternelle :
   a) lorsqu'une femme Rh- est enceinte d'un enfant Rh+ ;
   b) lorsqu'une femme Rh+ est enceinte d'un enfant Rh- ;
   c) uniquement lors de la deuxième grossesse ;
   d) car les IgM franchissent la barrière fœto-placentaire.

2. **Donnez le principe de base du système immunitaire.**

3. Définissez le système CMH en précisant les deux catégories de marqueurs. Citez deux rôles pour ce système.

4. Compatibilité des groupes sanguins. Que se passe-t-il si l'on mélange une goutte de sang du groupe O à une goutte de sang du groupe AB ? Justifiez votre réponse.

5. Soit un blessé qui ne peut recevoir que des transfusions de sang de groupe AB- ou de groupe A- ou B- ou O-. Déterminez le groupe et le rhésus de ce blessé.

6. Pour connaître le groupe sanguin de Paul et Pierre, les sérums tests ci-après sont mis en contact avec leurs hématies.

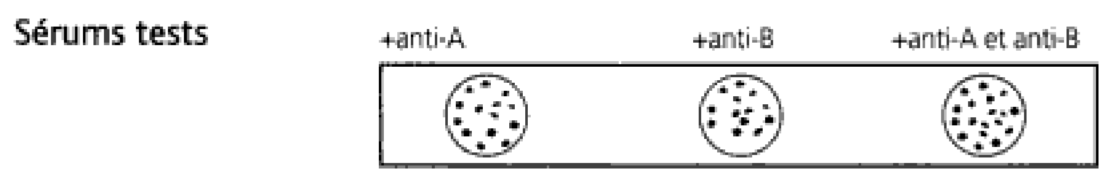
a) Analysez et donnez les groupes sanguins des deux frères.

b) Expliquez ce qu'est une agglutination.

c) Précisez la différence entre agglutination et coagulation.

Paul :

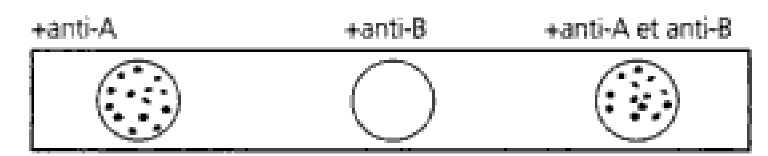
Sérums tests



Les trois tests présentent une agglutination.

Pierre :

Sérums tests



Deux tests présentent une agglutination.

7. Une jeune accouchée de groupe sanguin O-, dont l'enfant est mort-né de maladie hémolytique, a besoin d'une transfusion. La transfusion faite, de graves symptômes apparaissent chez la mère.

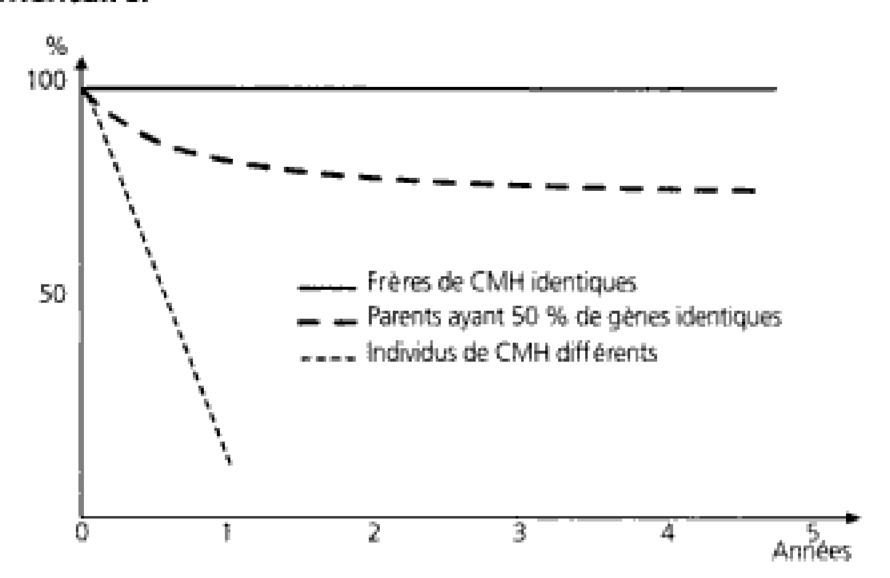
a) Quels groupes sanguins peut-on lui administrer ?

b) Quel est le groupe rhésus de l'enfant ?

c) Pour éviter ces problèmes, des tests sanguins sont réalisés durant la grossesse. Que recherche-t-on dans le sang maternel ?

d) Que peut-on faire pour éviter la mort d'un autre bébé ?

8. Groupes tissulaires. Le graphe ci-dessous donne les pourcentages de survie d'un greffon en fonction de la parenté entre le donneur et le receveur. Faites un commentaire.



■ *Réponses*

1. *Les cellules porteuses des antigènes CMH : b) et d). Le CMH : b), c) et e). L'incompatibilité fœto-maternelle : a) et c).*
2. *Principe : la loi du soi et du non-soi.*
3. *Le système CMH est un ensemble de gènes codant pour des protéines appelées « marqueurs ». Ces marqueurs sont situés à la surface de nos cellules nucléées. Ils définissent notre identité immunologique. Rôles : reconnaissance du soi et du non-soi, rejet de greffes.*
4. *Compatibilité des groupes sanguins : on constate une agglutination entre les antigènes A et B du sang de groupe AB et les anticorps anti-A et anti-B contenus dans le sang de groupe O.*
5. *Le blessé est du groupe AB de rhésus négatif.*
6. *Le groupe sanguin de Paul est AB : a) Il possède à la surface de ses hématies les antigènes A et B puisqu'elles sont agglutinées par des sérums anti-A et anti-B. Pierre est du groupe A : ses hématies agglutinent avec le sérum anti-A et pas avec le sérum anti-B. b) Une agglutination est la formation d'amas de complexes antigène-anticorps. c) La coagulation est la formation d'un caillot constitué de fibrine et de globules rouges.*
7. *Transfusion : a) Groupe O-. b) Enfant : Rh+. c) Les anticorps anti-D. d) Des injections d'immunoglobulines anti-D qui vont neutraliser les antigènes-D transmis par l'enfant à la mère.*
8. *Groupes tissulaires : le taux de survie d'un greffon peut être voisin de 100 % quand une parenté étroite existe entre le donneur et le receveur. Cela conduit à l'existence de groupes tissulaires, définis par les marqueurs portés à la surface de nos cellules nucléées.*

CAS DE COMPTOIR

■ *Questions*

1. **Mme Bertin, âgée de 30 ans, est enceinte de son premier enfant. Son groupe sanguin est A-. Elle arrive avec l'ordonnance suivante : « Immunoglobuline anti-D, une injection par mois pendant trois mois. » Elle ne comprend pas le but de ce traitement. Que lui répondez-vous ?**
2. **Le mari de Mme Janlon a été accidenté. Cette cliente vous demande :**
   a) si le groupe sanguin AB+ de son mari est rare ;
   b) ce que signifie le « + » ;
   c) si son mari peut recevoir du sang de groupe O-.
3. **Mlle Dubois vient de subir un examen prénuptial chez son généraliste. Elle vous demande pourquoi il est si important de connaître les groupes sanguins des futurs époux et dans quel cas il peut exister des risques pour les enfants à naître ?**

4. **La famille Martin est composée de cinq frères dont des jumeaux. L'un des jumeaux est en attente de greffe de rein. La mère de famille voudrait comprendre pourquoi l'autre jumeau est le mieux placé pour ce don d'organe.**

5. **M. Tandier, de groupe sanguin A-, doit subir une transfusion, mais ce groupe est rare et indisponible. Quel groupe peut-on lui administrer ?**

■ *Réponses*

1. *Mme Bertin : ces injections d'anticorps anti-D vont détruire les éventuelles hématies fœtales Rh+ porteuses de l'antigène D et transmises à la mère lors de l'accouchement. Cela évite à la mère de fabriquer elle-même des anticorps anti-D qui resteraient en mémoire dans le sang maternel. Ainsi, lors d'une deuxième grossesse d'un enfant de rhésus positif, il n'y aura pas destruction des hématies de l'enfant.*

2. *M. Janlon : a) Le groupe AB est rare, environ 4 % de la population. Ce phénotype correspond à la présence des marqueurs A et B à la surface des hématies ; b) le « + » signifie « rhésus positif ». Cela correspond à la présence de l'antigène D sur les hématies ; c) le sang O- correspond à l'absence de marqueurs du système ABO et du système rhésus. C'est le groupe donneur universel. On peut donc administrer du sang de groupe O- à M. Janlon.*

3. *Mlle Dubois : ce sont les rhésus qu'il est important de connaître. Un risque existe quand le père est rhésus négatif et la mère rhésus positif, mais seulement lors d'une deuxième grossesse d'un enfant de rhésus positif* (voir : *« Incompatibilité fœto-maternelle »).*

4. *Famille Martin : pour éviter le phénomène de rejet, on cherche pour greffon le tissu dont le système CMH est le plus proche du malade. C'est-à-dire un tissu qui porte les mêmes marqueurs CMH que les cellules du greffé. Dans le cas présent, les jumeaux ayant le même matériel génétique, leurs systèmes CMH sont identiques et le greffon sera accepté par l'organisme du receveur* (voir : *« Conditions de réussite d'une greffe »).*

5. *M. Tandier : seul le groupe O- peut être administré dans ce cas.*

CHAPITRE 2

Organes et cellules du système immunitaire

Le système immunitaire est formé par :

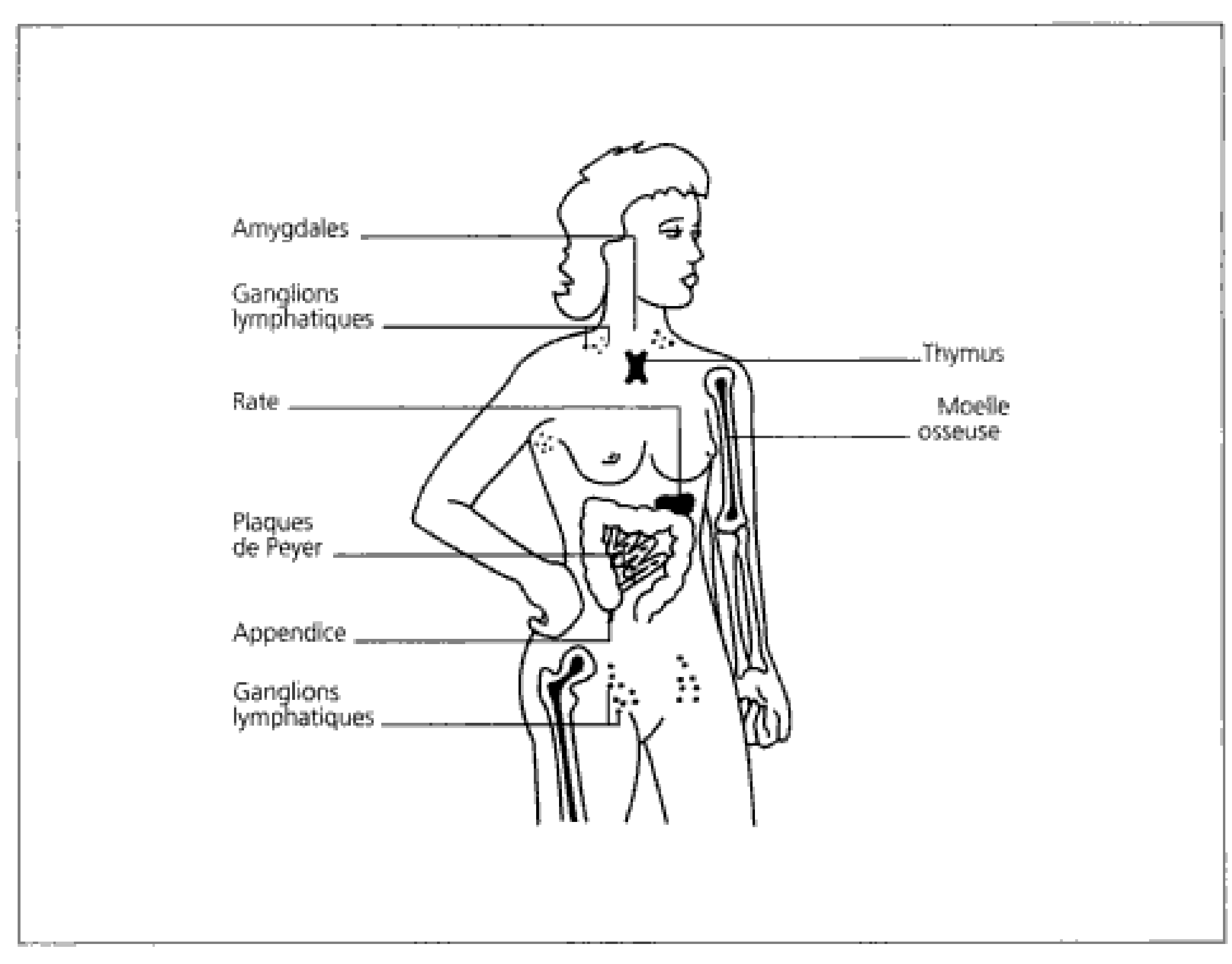
- le tissu lymphoïde : organes lymphoïdes primaires et secondaires ;
- les cellules immunocompétentes ;
- les substances actives produites par ces cellules appelées « cytokines ».

Tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde est un tissu réparti dans l'organisme sous forme d'organes, d'amas ou d'infiltrats. Ce tissu est spécialisé dans la *formation et le stockage des cellules immunocompétentes.* On distingue les organes centraux et les organes périphériques ou secondaires.



Fig 4 Les organes lymphoïdes



Organes centraux dits « primaires »

Moelle osseuse	Thymus
Tissu situé à l'intérieur des os. Toutes les cellules du système immunitaire y sont créées selon un processus appelé « hématopoïèse »	Glande bilobée, située dans le médiastin antérieur, reposant sur le cœur. Elle constitue le « cerveau » du système immunitaire
Elle produit : • les lymphocytes B • les précurseurs de lymphocytes T • les cellules tueuses (NK) • les polynucléaires (mais aussi les globules rouges et les plaquettes)	Rôle : lieu de maturation des lymphocytes T à partir des précurseurs des lymphocytes T venant de la moelle osseuse. Les cellules T matures sont ensuite relâchées dans la circulation sanguine

Tab. 4. **Rôles des organes primaires.**

Les rôles de ces organes primaires sont donc de permettre la *différenciation et la maturation des cellules du système immunitaire.*

Organes secondaires

Ils comprennent les *ganglions lymphatiques*, la *rate* et les *formations lymphoïdes digestives et respiratoires.*

Organes secondaires	Rôles
Les *ganglions*, mille environ, soit isolés, soit regroupés en différents points de l'organisme, sont situés sur le trajet de la lymphe. Ils sont placés de façon stratégique afin d'intercepter les antigènes provenant de la périphérie (les aisselles, les aines, le cou, ganglions mésentériques dans l'intestin grêle	Principal lieu de développement des réactions immunitaires : les ganglions sont le lieu de stockage et de multiplication des lymphocytes
La *rate* est située sous la coupole diaphragmatique gauche, derrière l'estomac	*Filtre immunologique du sang*, la rate intervient à tous les niveaux de la réaction immunitaire
Les *formations lymphoïdes* sont les « plaques de Peyer » (amas de lymphocytes B dans la paroi de l'intestin grêle) et différents tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, comme les amygdales ou les glandes salivaires	Ces formations lymphoïdes secondaires *gardent les deux portes d'entrée* (digestive et respiratoire) importantes chez l'homme en produisant des Immunoglobulines A (IgA)

Tab. 5. **Rôles des organes secondaires.**

Cellules immunocompétentes

Ce terme comprend les leucocytes intervenant tant dans l'immunité non spécifique avec les polynucléaires, les macrophages et les cellules NK (*natural killer*) que dans l'immunité spécifique avec les lymphocytes et les mastocytes.

Origine

Les cellules immunocompétentes *naissent dans la moelle osseuse* à partir des cellules souches. Ces cellules souches se différencient pour donner naissance aux différentes lignées myéloïdes et lymphoïdes qui poursuivront leur maturation, dans la moelle osseuse pour les lymphocytes B, dans le thymus pour les lymphocytes T. Les monocytes évolueront en macrophages dans les tissus.

Toutes ces cellules sont ensuite réparties dans les organes lymphoïdes secondaires ou circulent dans le milieu intérieur.

Structure et rôles des cellules immunocompétentes

Cellules	Structure	Rôles
Granulocytes • Neutrophiles • Éosinophiles • Basophiles	Cellules de 12 à 14 µm au noyau polylobé et au cytoplasme contenant de nombreuses granulations riches en lysozymes, enzymes de dégradation	• Pouvoir de phagocytose pour les neutrophiles • Les éosinophiles et les basophiles interviennent dans les allergies
Monocytes	Cellules immatures de 8 à 10 µm circulant dans le milieu intérieur	• Pouvoir de phagocytose
Macrophages	Cellules de grande taille, > à 20 µm. Ce sont des monocytes fixés dans les tissus, riches en lysosomes et présentant les signes d'une grande activité	• Pouvoir de phagocytose • Cellule présentatrice d'antigène (= CPA) aux LT et LB • Synthèse de cytokines (ex. :IL-1 ou interleukine 1)
Lymphocytes B	Cellules de petite taille, 6 à 10 µm, avec un rapport noyau-cytoplasme élevé. Le noyau est arrondi, occupant toute la cellule. Chaque lymphocyte porte un récepteur lui permettant d'identifier un antigène unique	• Reconnaissance spécifique de l'antigène • Sécrétion d'anticorps • Rôle de mémoire immunitaire par les LB mémoires
Lymphocytes T	*Idem* Lymphocytes B	• Reconnaissance spécifique de l'antigène • CPA vers les LB • Action cytotoxique spécifique • Rôle de mémoire immunitaire par les LT4 mémoires

Cellules	Structure	Rôles
Cellules naturelles tueuses ou *naturel killer* (NK)	Cellules lymphoïdes NK, K et LAK ne portant aucun des marqueurs B ou T	Action cytotoxique aspécifique
Mastocytes	Cellules de 25 à 30 µm avec un noyau massif et irrégulier riche en granulations. Cellules fixées sur les tissus (les mastocytes sanguins sont les granulocytes basophiles)	• Sécrétion et libération d'histamine • Intervention dans les réactions allergiques

Tab. 6. **Structure et rôles des cellules immunocompétentes.**

▸ Macrophages

Ils exercent plusieurs fonctions dans l'immunité non spécifique et spécifique.

- La fonction principale est la *phagocytose* mais, le plus souvent, celle-ci sera incomplète et l'antigène, partiellement dégradé, restera plus ou moins longtemps sur la membrane cytoplasmique où il sera alors exposé aux lymphocytes : c'est la *présentation de l'antigène aux lymphocytes B et T.*
- La *présentation de l'antigène aux lymphocytes B et T* est le second rôle essentiel du macrophage. Le macrophage est alors appelé « cellule présentatrice d'antigène » (CPA). Ce que le macrophage présente aux lymphocytes est en fait un complexe : *molécule du système CMH-antigène.*

On peut parler de « coopération cellulaire » entre les macrophages et les lymphocytes. Elle s'exerce par des messagers chimiques appelés « cytokines ».

▸ Différents types de lymphocytes et leurs rôles

Après avoir subi leur maturation dans les organes lymphoïdes centraux, on distingue deux populations de lymphocytes, les LB et les LT. Les lymphocytes sont capables de réagir spécifiquement avec des déterminants antigéniques qui leur sont présentés directement par l'antigène ou par les macrophages (CPA).

- Les *lymphocytes B*, ayant reconnu l'antigène, sont activés et vont se différencier en plasmocytes, cellules qui sécrètent des anticorps. C'est la réaction à médiation humorale. Il apparaîtra des lymphocytes B mémoires.
- Les *lymphocytes T*, activés par la reconnaissance de l'antigène, interviennent dans la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Il existe plusieurs populations de lymphocytes T aux fonctions complémentaires.

Population	Fonctions
Lymphocytes T *cytotoxiques* ou LTc ou LT CD8	Ils reconnaissent spécifiquement un antigène cellulaire et lysent les cellules qui le portent. La lyse nécessite la reconnaissance simultanée de l'antigène et des protéines du système CMH
Lymphocytes T *régulateurs*	Ils sont capables de moduler l'intensité de la réponse immunitaire humorale ou cellulaire. Leur action s'exerce à l'aide de cytokines • Les *T auxiliaires* ou *T Helper* ou *T CD4* ont un effet *stimulant* sur l'ensemble des mécanismes : présentation de l'antigène, multiplication et différenciation des lymphocytes B et Tc

Population	Fonctions
	• Les *T suppresseurs ou Ts freinent ou stoppent les réactions immunitaires* Un équilibre entre le nombre des Th et des Ts est nécessaire pour que la réaction immunitaire se déroule bien
Lymphocytes T mémoires	Interviennent dans la réponse immunitaire secondaire, c'est-à-dire lors du deuxième contact avec un même antigène

Tab. 7. **Populations de lymphocytes T et fonctions.**

▸ Cellules NK, K et LAK et leurs rôles

Ces cellules (K pour *killer*), de la lignée lymphoïde, *détruisent directement les cellules cibles porteuses d'un antigène*, d'une manière totalement aspécifique. Elles constituent une première ligne de défense à réponse immédiate avec une action ciblée sur les cellules infectées par des virus et les cellules cancéreuses.

▸ Mastocytes et leurs rôles

Ces cellules sont présentes dans les ganglions lymphatiques (la rate, le tissu conjonctif et la moelle osseuse) et *sécrètent des médiateurs chimiques comme l'histamine*. Elles ont la particularité de fixer de nombreuses molécules d'immunoglobulines E ou IgE qui sont sécrétées lors d'un premier contact avec un antigène donné. Lorsque le même antigène pénètre de nouveau dans l'organisme, il se fixe aux IgE spécifiques et déclenche la libération massive d'histamine provoquant des manifestations allergiques.

Récepteurs membranaires des cellules immunocompétentes

▸ Macrophages et granulocytes

Ils possèdent des récepteurs membranaires à spécificité large reconnaissant un très grand nombre d'antigènes.

▸ Lymphocytes B et T

L'immunocompétente d'un lymphocyte dépend de la synthèse d'un récepteur membranaire capable de reconnaître spécifiquement un antigène. Chaque lymphocyte ne possède qu'*un seul type de récepteurs spécifiques*, répété en un très grand nombre d'exemplaires au niveau de sa membrane *et complémentaire d'un déterminant antigénique*.

▸ Tolérance au soi

Au cours de la maturation des lymphocytes dans le thymus ou la moelle osseuse, les lymphocytes présentant des récepteurs membranaires spécifiques du soi sont, pour la plupart, éliminés. C'est l'acquisition de la tolérance au soi. Les lymphocytes présentant des récepteurs membranaires spécifiques des molécules du non-soi sont conservés.

Substances produites par les cellules immunocompétentes

Les cellules immunocompétentes sécrètent différentes substances appelées « cytokines ». Les cytokines peuvent être décrites comme les hormones du système immunitaire puisqu'elles interviennent dans le dialogue entre lymphocytes, macrophages et autres cellules au cours de la réaction inflammatoire et des réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire.

Définition

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire qui jouent un rôle de médiateur par activation du système immunitaire.

On ne les trouve pas dans les cellules au repos et elles ne sont produites qu'à la suite d'une activation. Les cytokines modulent la différenciation et la multiplication des cellules souches hématopoïétiques ainsi que l'activation des lymphocytes et des phagocytes. Les principales cellules productrices sont les macrophages et les lymphocytes T, surtout les LT4.

Principales cytokines

Interleukines (IL-1 à IL-17)	Dix-sept types d'interleukine interviennent à différents niveaux des réactions immunitaires. Exemple avec l'interleukine 1. Elle : • stimule les macrophages et la production des LTh • a un rôle majeur dans la réaction inflammatoire • induit la synthèse d'autres cytokines (IL-2, TNF,IL-6)
Interférons = FN	Trois types : • les interférons α synthétisés par les leucocytes • les interférons β synthétisés par les fibroblastes • les interférons γ synthétisés par les lymphocytes T activés Ils activent les macrophages et augmentent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, stimulant donc la reconnaissance des antigènes par les LT cytotoxiques Par ailleurs, ils sont connus pour empêcher la réplication virale
TNF ou facteur nécrosant des tumeurs	Composé de deux molécules : TNF-α synthétisé par les macrophages et TNF-β synthétisé par les lymphocytes T. Le TNF-α joue un rôle majeur dans le processus inflammatoire : il active les macrophages et augmente la prolifération des lymphocytes T. De plus, il présente une action antitumorale
Facteurs de croissance hématopoïétiques	Ensemble de facteurs (comme le GM-CSF, facteur de croissance des granulocytes et des macrophages) qui stimulent la multiplication des lignées conduisant aux granulocytes et aux monocytes

Tab. 8. **Principales cytokines**

- Le système immunitaire est constitué, d'une part, d'*organes lymphoïdes primaires*, la moelle rouge des os et le thymus, qui permettent la différenciation et la maturation des cellules immunitaires et, d'autre part, d'*organes lymphoïdes secondaires*, comme les ganglions lymphatiques et la rate, qui sont le lieu de vie et de multiplication des cellules immunitaires.
- Les *cellules immunitaires* sont des leucocytes. On distingue les polynucléaires, les monocytes, les macrophages (cellules phagocytaires) et les lymphocytes B et T, agissant de manière spécifique sur les antigènes et porteuses de la mémoire immunitaire ; les mastocytes interviennent dans les processus allergiques.
- Les molécules du système immunitaire sont les *cytokines*, glycoprotéines jouant le rôle de médiateur par activation du système immunitaire. Les principales cytokines sont les interleukines.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **Donnez la ou les affirmations exactes.**

Les cellules immunocompétentes :
a) naissent toutes dans la moelle osseuse ;
b) sont toutes pourvues de récepteurs, spécifiques d'un déterminant antigénique ;
c) se renouvellent constamment ;
d) sont toutes présentes dans le sang et la lymphe ;
e) appartiennent toutes aux lignées des globules blancs.

Le thymus est un organe lymphoïde :
a) situé dans la cavité abdominale ;
b) où naissent les lymphocytes T ;
c) où les lymphocytes T subissent leur maturation ;
d) sans lequel il n'y aurait aucune défense immunitaire ;
e) dont le poids et la taille varient avec l'âge.

Les ganglions lymphatiques :
a) sont des organes lymphoïdes primaires ;
b) se regroupent en régions anatomiques, constituant des aires lymphatiques ;
c) sont situés sur le trajet de la lymphe ;
d) sont le lieu de développement des réactions immunitaires.

2. **Complétez le tableau suivant :**

	Immunité humorale	Immunité cellulaire
Cellules impliquées		
Organes impliqués dans leur fabrication et/ou leur maturation		
Éléments effecteurs (= médiateurs)		

3. Les polynucléaires.
   a) D'où proviennent-ils ?
   b) Quelles sont leurs caractéristiques ?
   c) Nommez les différents types.
   d) Indiquez leurs rôles respectifs dans la réaction immunitaire.

4. Citez les quatre types de cellule immunocompétente et indiquez deux rôles pour chacune d'elle.

5. Certaines cellules une fois activées se transforment pour donner une autre cellule qui va intervenir dans le processus immunologique précis. Pour les cellules suivantes, dites en quelles cellules elles se transforment :
   - Monocyte ;
   - LB.

6. Dans l'immunité à médiation cellulaire, le LT4 produit des cytokines. Quel est le rôle des cytokines ?

Réponses

1. *Les cellules immunocompétentes : a), c) et e). Le thymus : c) et e). Les ganglions lymphatiques : b), c) et d).*

2. *Tableau à compléter :*

	Immunité humorale	Immunité cellulaire
Cellules impliquées	LB, plasmocyte, LB mémoires	LT4, LT8, LT mémoires
Organes impliqués dans leur fabrication et/ou leur maturation	Moelle osseuse	Moelle osseuse et maturation dans le thymus
Éléments effecteurs (= médiateurs)	Anticorps	Perforines

3. *Polynucléaires : a) Cellule souche de la moelle osseuse. b) Noyau polylobé, cytoplasme riche en granulations. c) Neutrophile, éosinophile, basophile. d) Neutrophile, phagocytose, éosinophile et basophile dans les réactions allergiques.*

4. *Cellules immunocompétentes : polynucléaire neutrophile : phagocytose ; macrophage : phagocytose et CPA ; lymphocyte B : sécrétion d'anticorps spécifiques, mémoire immunitaire, immunité à médiation humorale ; lymphocyte T : action cytotoxique spécifique, CPA et mémoire immunitaire, immunité à médiation cellulaire.*

5. *Transformation : monocyte en macrophage ; LB en plasmocyte.*

6. *Rôle des cytokines : stimuler les LT8 pour développer une action cytotoxique spécifique par libération de perforines.*

CHAPITRE 3

Réactions immunitaires

Immunité naturelle (non spécifique) ou adaptative (spécifique)

La réponse immunitaire résulte de l'activité des cellules immunocompétentes et des facteurs solubles qui peuvent être regroupés selon qu'ils interviennent dans :
- la réponse naturelle non spécifique (innée) ;
- ou la réponse adaptative spécifique (acquise).

	Immunité naturelle non spécifique	Immunité adaptative spécifique
Facteurs solubles	Lysozyme, complément, protéine C-réactive, Interférons Interleukines	Anticorps Perforines
Cellules	Phagocytes Cellules NK	Lymphocytes T et B

Tab. 9.

Il existe de nombreux liens entre ces deux types d'immunité puisque le système immunitaire adaptatif peut contrôler certains éléments du système inné, comme les phagocytes ou le complément.

L'*immunité naturelle ou innée, non spécifique*, est le fait de mécanismes effecteurs divers qui ne sont ni spécifiques d'un agent infectieux particulier ni plus efficaces après de multiples rencontres avec cet agent.

L'*immunité adaptative ou acquise*, spécifique de l'agent qui l'a induite, se caractérise par une augmentation de la réponse à chaque rencontre avec cet agent.
- L'*immunité acquise passivement* est obtenue soit par l'administration d'anticorps élaborés par un autre organisme immunisé activement ou spontanément, c'est la *sérothérapie*, soit par la *transmission fœto-maternelle* quand la mère transmet à l'enfant des anticorps à travers la barrière placentaire ou par l'allaitement au sein. Dans les deux cas, la protection est immédiate mais de courte durée. Chez le nouveau-né, la protection passive couvrira les cinq premiers mois de vie, laissant ainsi le temps au système immunitaire de l'enfant de parvenir à maturation complète afin de lui assurer une immunité spécifique active face aux micro-organismes qu'il rencontrera.

- L'*immunité acquise naturellement* correspond à l'immunité fabriquée par l'organisme lorsqu'il développe une maladie comme la rougeole ou la toxoplasmose. L'organisme fabrique ses propres anticorps et gardera en mémoire cette réaction immunitaire.
- L'*immunité acquise activement* est réalisée par *vaccination* en administrant des micro-organismes vivants atténués, des organismes tués ou des antigènes modifiés qui induisent une immunité protectrice contre un agent pathogène donné. L'immunité acquise activement ne s'exerce pas immédiatement, mais elle permet une protection durable.

Immunité non spécifique

C'est l'ensemble des moyens naturels, non spécifiques d'un organisme donné, mis en œuvre pour éliminer l'élément étranger. L'organisme s'oppose en permanence à la pénétration ou à l'invasion par un antigène en faisant intervenir des processus immédiats qui sont ses moyens de défense non spécifiques. Compte tenu du nombre de bactéries que nous hébergeons, sur la peau et dans l'appareil digestif principalement, il y a nécessité de barrières s'opposant globalement à leur intrusion dans le milieu intérieur.

L'*immunité non spécifique* consiste en la présence de *barrières naturelles* puis, en cas de franchissement de ces barrières, en une *réponse inflammatoire* par les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages et les cellules NK ou cellules tueuses naturelles.

Barrières naturelles

Une protection mécanique est assurée par la peau et les muqueuses qui constituent les frontières nous séparant du monde extérieur. En fonction de leurs modalités d'action, on les classe en :

- barrières anatomiques (peau et muqueuses) ;
- barrières chimiques (sueur, suc gastrique) ;
- barrières biochimiques (enzymes bactériologiques, complément, interférons) ;
- barrières écologiques (flores commensales).

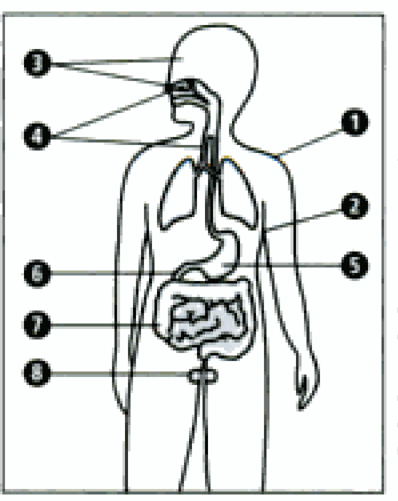
Fig. 5. **Les barrières naturelles au système immunitaire**

1. La peau, constamment renouvelée, est imperméable à la plupart des microbes grâce à sa couche cornée.

2. Les glandes sudoripares déversent la sueur dont l'acidité (pH 3,5) s'oppose au développement des champignons microscopiques et de certaines bactéries.

3. Les larmes, le mucus nasal, la salive contiennent une enzyme (le lysozyme) qui provoque la mort de certaines bactéries en dégradant leur paroi externe.

4. Le mucus (sécrétions nasales et bronchiques) enveloppe les bactéries qui peuvent être refoulées à l'extérieur grâce à des cils vibratiles.



5. L'acide gastrique maintient dans l'estomac un milieu de pH 1 à 2 qui détruit de nombreux microbes.

6. Dans le duodénum, des sécrétions alcalines (bile…) amènent un changement brutal du milieu (pH 8).

7. Des bactéries non pathogènes, très nombreuses, vivent dans le tube digestif en y maintenant des conditions défavorables pour de nombreux microbes.

8. Chez l'homme, la spermine du sperme et chez la femme, des sécrétions vaginales, ont des propriétés antibiotiques.

Réaction inflammatoire

> *Définition :* **la réaction inflammatoire est l'ensemble des phénomènes déclenchés par l'effraction d'une des barrières de protection de l'organisme. Il s'agit d'une réaction locale qui fait intervenir les cellules immunocompétentes appelées « phagocytes »**.

- Les cellules « phagocytes » sont :
  - les polynucléaires neutrophiles ;
  - les monocytes ;
  - les macrophages.
- Propriétés des polynucléaires neutrophiles et des monocytes :
  - *margination* : ils adhèrent à l'endothélium des capillaires ;
  - *diapédèse* : ils sont capables de se déformer afin de traverser les parois capillaires ;
  - *chimiotactisme* : ils sont attirés sur le lieu de l'agression antigénique par des substances chimiques libérées par les tissus lésés (histamine, prostaglandines, protéines du complément) ;
  - *phagocytose*.

Étapes de la réaction inflammatoire

L'évolution de la réaction inflammatoire comporte principalement deux temps, une phase de migration leucocytaire suivie de la phagocytose.

▸ Phase de migration leucocytaire

Au niveau de l'introduction de l'antigène, on constate :

- un ralentissement du flux sanguin capillaire ;
- une vasodilatation s'accompagnant d'une augmentation de la perméabilité capillaire, ce qui entraîne une exsudation locale de plasma.

Toutes ces modifications circulatoires sont provoquées par la mise en circulation de substances chimiques (ex. : prostaglandines, histamine et protéines du complément) et se traduisent chez l'individu par les signes observés dans la réaction inflammatoire :

- rougeur ;
- chaleur ;
- douleur ;
- œdème.

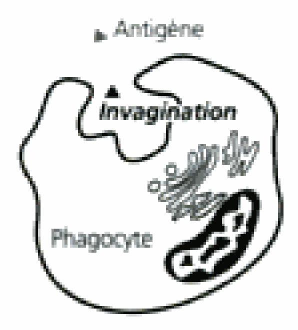
Lors de l'exsudation plasmatique, il y a migration de polynucléaires neutrophiles dans le tissu conjonctif avoisinant, *margination* puis *diapédèse*. Cet afflux local de leucocytes est déterminé par *chimiotactisme*, attraction par les substances chimiques libérées au niveau des tissus lésés.

▸ Phagocytose

> *Définition :* **faculté que possèdent les phagocytes d'ingérer et de digérer grâce à des enzymes (lysozymes) et divers matériels antigéniques.**

Les *polynucléaires* sont les premiers à migrer rapidement du sang vers les tissus ; les *monocytes* circulent dans le sang pendant quelques jours et, en gagnant les tissus, se transforment en *macrophages*, cellules capables de phagocyter des antigènes de plus grosse taille.

Phase de rapprochement



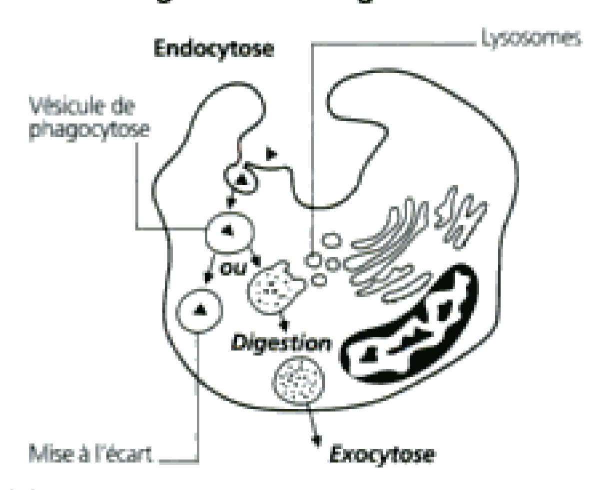
C'est une *approche chimiotactique* (par les prostaglandines, l'histamine ou les protéines du complément) du *phagocyte vers le germe*

Phase d'adhérence ou opsonisation



Cette phase fait intervenir les opsonines (les IgG, les protéines du complément), molécules qui, d'un côté, se lient aux particules à phagocyter (micro-organismes, antigènes particulaires ou complexes immuns) et, de l'autre côté, aux récepteurs des phagocytes, réalisant un pont entre eux. Leur capture est ainsi favorisée

Phase d'ingestion ou englobement



Le phagocyte émet des pseudopodes qui englobent le germe dans les trois plans de l'espace ; lorsque les extrémités des pseudopodes ont fusionné, le germe est enfermé dans une vacuole intracytoplasmique ou phagosome dont la membrane est identique à la membrane cellulaire. Ce processus ne demande que quelques minutes

Phase de digestion

Les lysosomes et les granulations cytoplasmiques du phagocyte vont s'accoler à sa membrane et fusionner avec elle en déversant leur contenu à l'intérieur de la vacuole. C'est un ensemble de mécanismes microbicides à base d'enzymes (hydrolases) qui vont provoquer la mort et la destruction de la particule phagocytée (environ une heure)

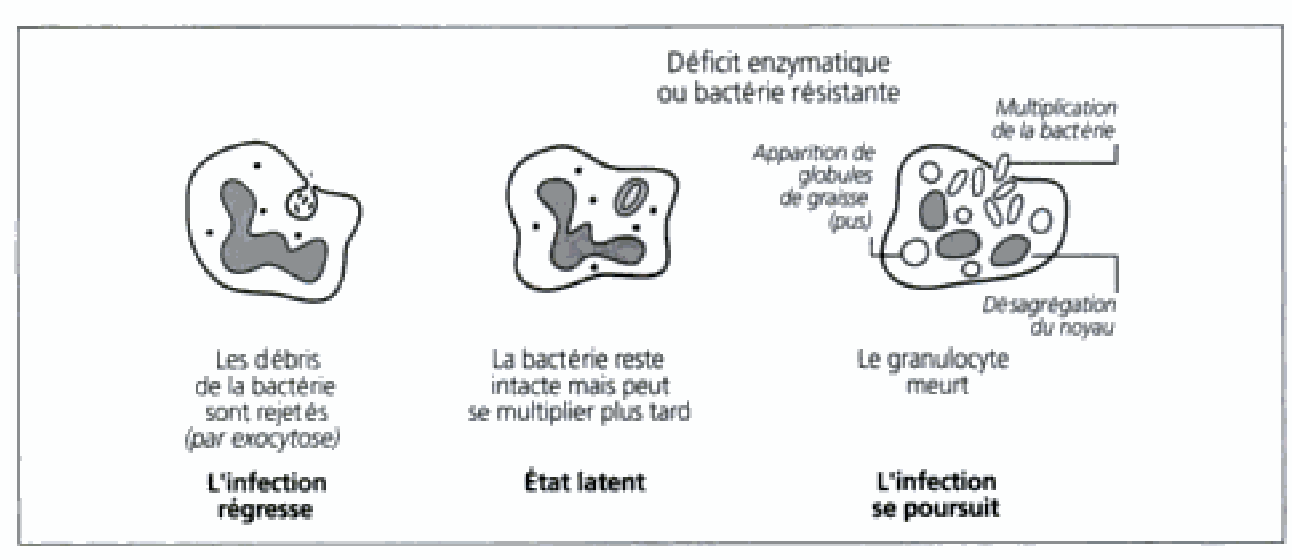
Tab. 10. **Les différentes phases de la phagocytose.**

▸ Devenir des antigènes phagocytés

Selon leur nature, les antigènes :

- sont *dégradés totalement*, il y a disparition des débris. La réaction inflammatoire est terminée ;
- *persistent* dans les cellules phagocytaires, donnant des réactions inflammatoires chroniques ou des infections latentes (ex. : herpès) ;
- *se multiplient* à l'intérieur du phagocyte (en cas de germes très virulents ou résistants). Il y a dissémination de l'infection.


Fig. 6. **Le devenir des antigènes**



▸ Rôle des phagocytes dans la réaction immunitaire spécifique

> **Les phagocytes interviennent *d'abord dans la réaction immunitaire non spécifique* en détruisant l'antigène agresseur de l'organisme quelle que soit sa nature. Mais les macrophages jouent également un *rôle important dans les réponses spécifiques*** :

- dans la phase d'induction, ils remplissent une fonction de *cellule présentatrice d'antigène* (CPA) aux lymphocytes T4 ;
- dans la phase effectrice, ils *phagocytent les déchets cellulaires* issus de la réaction immunitaire à médiation humorale (complexe antigène-anticorps) et de la réaction immunitaire à médiation cellulaire (cellule lysée par les perforines).

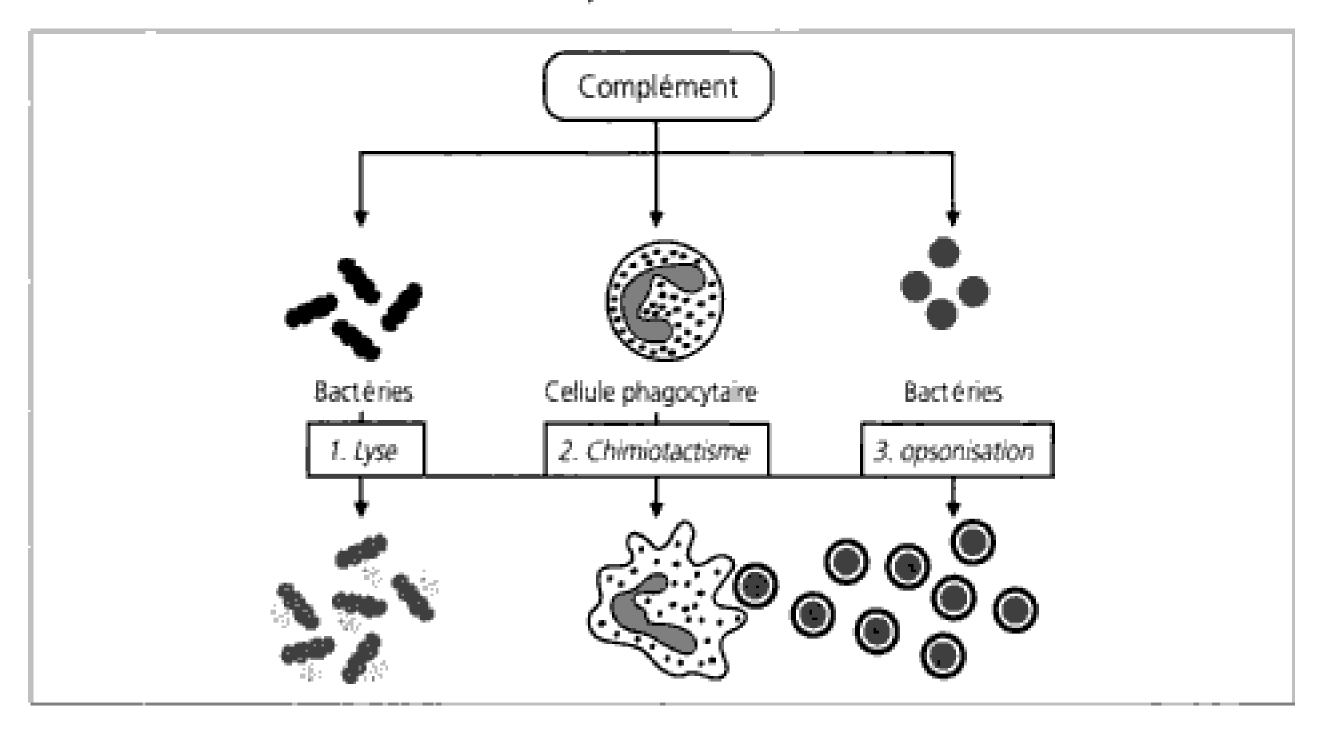
▸ Complément : définition et rôles

Le complément, désigné par le symbole C, est un système complexe d'environ *vingt protéines plasmatiques*, inactives hors infection mais activées en cascade au contact d'antigènes. Les composants majeurs sont les marqueurs C1 à C9.

L'activation du complément joue un rôle essentiel dans l'initiation et dans l'amplification des réactions inflammatoires par les rôles suivants :

- *attraction des cellules phagocytaires* en direction du site réactionnel (chimiotactisme), attraction des phagocytes qui se traduit par une augmentation de la perméabilité capillaire vasculaire ;
- *activation de la phagocytose* en favorisant l'immunoadhérence phagocyte-antigène, rôle opsonisant ;
- *lyse des membranes membranes cellulaires (action cytolytique)* de nombreuses espèces bactériennes ou d'autres agents infectieux ;
- *neutralisation des virus*.

Fig. 7. Les différents rôles du complément.



Immunité spécifique

Caractéristiques de l'immunité spécifique

Reconnaissance du non-soi	L'organisme ne s'immunise qu'envers des constituants étrangers et est tolérant pour ses propres constituants
Spécificité	L'immunité établie contre un agent étranger ne s'exerce qu'envers cet agent étranger et jamais contre un autre
Mémoire	Un organisme immunisé contre un antigène est capable, lors du deuxième contact avec ce même antigène, de le rejeter beaucoup plus rapidement

Tab. 11. Les trois caractéristiques essentielles de l'immunité spécifique.

Déroulement de la réaction immunitaire spécifique

La *réponse spécifique intervient toujours après la reconnaissance d'un antigène par les lymphocytes*. Elle nécessite la coopération entre différentes cellules immunitaires par des contacts et des sécrétions.

Phase d'induction	Suite à la *reconnaissance de l'antigène*, il y a sélection des clones de lymphocytes possédant les récepteurs membranaires complémentaires des déterminants antigéniques de l'antigène reconnu. C'est la sélection clonale des lymphocytes B et T compétents (LT CD4 et LT CD8) et leur activation
Phase d'amplification	Cette phase comporte une étape de *multiplication des lymphocytes activés*, par mitoses successives, puis une étape de *différenciation* au cours de laquelle certains lymphocytes activés deviennent des cellules effectrices (plasmocytes, lymphocytes T cytotoxiques)

Phase effectrice	Cette phase met en jeu deux types de réponse dont l'importance et l'efficacité dépendent de la nature de l'antigène :  Réponse à *médiation humorale* : bactéries et antigènes solubles — Réponse à *médiation cellulaire* : virus, bactéries endocellulaires cellules cancéreuses ou greffées

Tab. 12. **Les trois phases de la réaction immunitaire spécifique.**

- La *réponse à médiation humorale* a pour support un clone de plasmocytes (ou LB différenciés) qui sécrètent des *anticorps circulants, spécifiques du déterminant antigénique reconnu* comme du non-soi. L'association de l'anticorps et du déterminant antigénique (complexe immun ou complexe antigène-anticorps) aboutit à la neutralisation de l'antigène mais non à sa destruction. Celle-ci sera réalisée par la phagocytose des complexes immuns et/ou l'action cytolytique du complément.
- La *réponse à médiation cellulaire* a pour support les lymphocytes T cytotoxiques. Elle s'exerce sur des cellules infectées par des micro-organismes et sur des cellules cancéreuses ou greffées. Elle aboutit à la lyse des cellules cibles par l'intervention des *perforines* après *reconnaissance de molécules du système HLA associées à un déterminant antigénique « étranger »* (soi modifié). Les déchets cellulaires sont phagocytés.

La *réaction immunitaire spécifique est mise en mémoire* par des lymphocytes B ou T (mémoires à longue vie) qui, sensibilisés par un premier contact avec l'antigène, assureront une réponse secondaire efficace.

La réponse non spécifique intervient en amont et en aval de la réponse spécifique. Ces deux réponses sont complémentaires.

Immunité à médiation humorale

Dans ce type de réaction, les cellules immunocompétentes concernées sont les *LB* et les molécules produites par les LB : les *anticorps*.

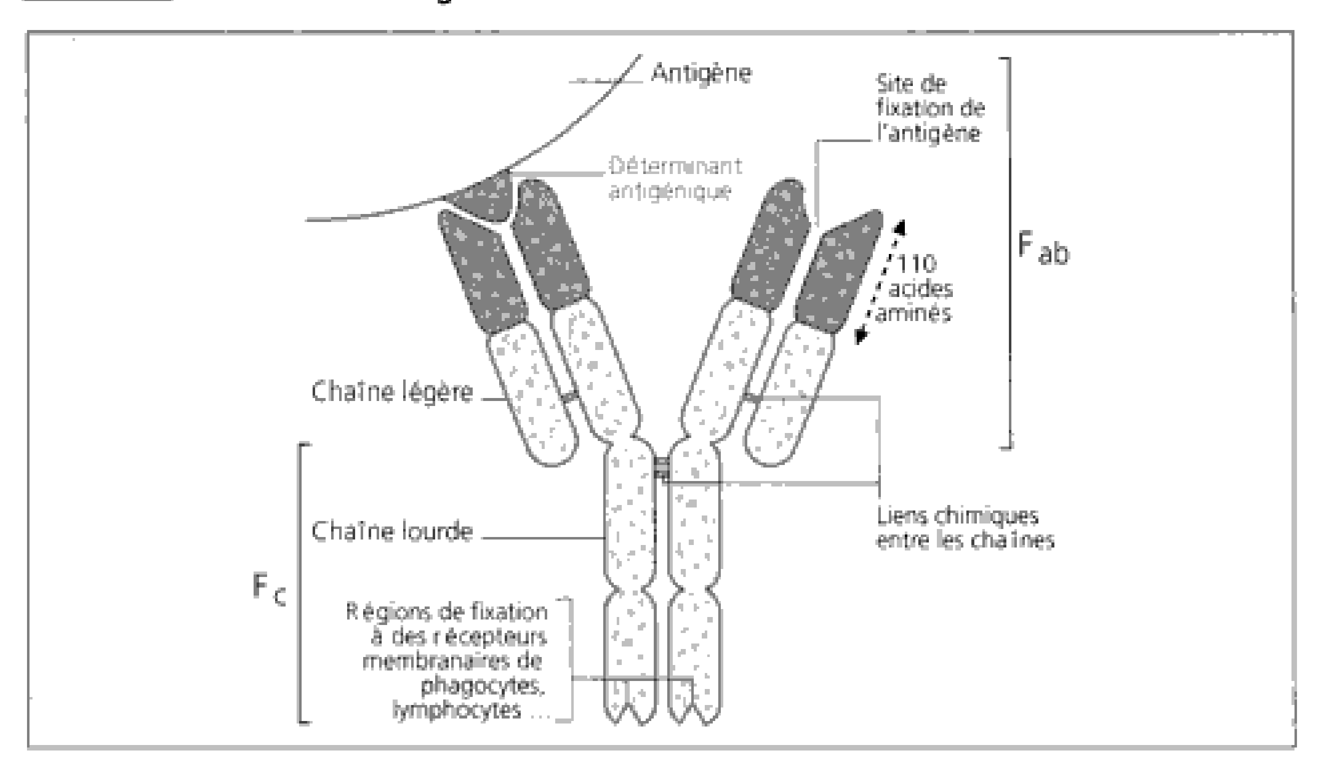
▸ Anticorps

> *Définition :* **on appelle « anticorps » ou « immunoglobulines » (Ig) des protéines produites par les lymphocytes B différenciés (appelés « plasmocytes »), en réponse à une stimulation antigénique spécifique.**

Les anticorps formés sont capables de se combiner spécifiquement avec un antigène. On trouve les anticorps dans le plasma, la lymphe et dans diverses sécrétions de l'organisme (lait, salive). On distingue, selon leur nature fixe ou circulante :

- les immunoglobulines de membrane, récepteurs membranaires des LB pour l'antigène ;
- les immunoglobulines sériques qui correspondent aux anticorps proprement dits, anticorps circulants dans le sérum (surtout des IgG, IgM et IgA).

Fig. 8. **Structure d'une IgG.**



La molécule présente une symétrie *bilatérale* ; elle est formée de quatre chaînes d'acides aminés. La reconnaissance de l'antigène dépend des extrémités terminales des « bras » du Y, ou site de fixation de l'antigène. Ce site dépend de la nature des acides aminés constituant ces domaines dits « variables ». Ceux-ci diffèrent d'un anticorps à l'autre et en expliquent la grande diversité.

Chaque anticorps ne peut reconnaître qu'*un seul déterminant antigénique*, ses deux sites de fixation de l'antigène étant identiques.

IgG ou gamma-globulines	Elles représentent 75 % des Ig totales Leur demi-vie est de 21 jours	Leur fonction essentielle est la neutralisation des toxines bactériennes. Ce sont les seules Ig capables de traverser le placenta afin d'assurer une défense immunitaire au nourrisson durant les cinq premiers mois de sa vie
IgM	Environ 10 % des Ig totales	Ce sont des anticorps agglutinants et cytolytiques
IgA ou IgA sécrétoires	15 à 20 % des Ig totales Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions des muqueuses (salive, colostrum, lait, etc.)	Elles assurent la protection des muqueuses
IgD	À l'état de traces dans le plasma	La fonction de l'IgD n'est pas connue précisément
IgE	Environ 1 % des Ig totales Elles se situent à la surface des mastocytes	Les IgE jouent un rôle dans l'immunité antiparasitaire et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (allergies)

Tab. 13 **Les cinq types principaux d'immunoglobuline : A, D, E, G, M.**

▸ Déroulement de la réaction immunitaire humorale

L'organisme met plusieurs jours, après l'introduction de l'antigène, à mettre en place ses mécanismes de défense spécifiques.

Phase d'induction	La réaction débute par la fixation d'un déterminant antigénique sur un récepteur membranaire d'un LB : c'est la *reconnaissance de l'antigène par le LB* et ce premier signal sélectionne un clone de LB spécifique de l'antigène
Phase d'amplification	Les LB sélectionnés se multiplient par mitoses (c'est l'*expansion clonale*) et se différencient, d'une part, en plasmocytes et, d'autre part, et en LB mémoires Les plasmocytes sécrètent des anticorps qui sont déversés dans le sang et dans la lymphe
Phase effectrice par les anticorps	Les *immunoglobulines sériques* se fixent spécifiquement sur les antigènes qui ont induit la réponse immunitaire et forment des *complexes immuns Ag-Ac*. L'antigène est neutralisé, c'est-à-dire inactif mais pas détruit. Pour terminer la réaction immunitaire à médiation humorale, il reste donc à éliminer ce complexe



Les trois phases de la réaction immunitaire humorale.

Les réactions « antigène-anticorps » sont des réactions très spécifiques. Le déterminant antigénique et le site anticorps doivent posséder des *structures complémentaires* capables de se combiner. Les anticorps dirigés contre le virus de la rougeole se lient uniquement au virus de la rougeole et pas à des virus apparentés comme celui de la poliomyélite.

▸ Devenir du complexe immun

Lorsque le complexe immun est formé, deux mécanismes de défense non spécifiques sont stimulés : la phagocytose et l'action du complément. Selon la nature de l'antigène, on distingue différents types de réaction antigène-anticorps :

- *réaction de précipitation :* lorsque l'antigène est *soluble* (une toxine bactérienne, par exemple) et que l'anticorps est présent en excès, il y a formation d'agglomérats de complexes Ag-Ac qui deviennent insolubles. Ces agglomérats seront phagocytés par des macrophages ;
- *réaction d'agglutination :* lorsque l'antigène est *particulaire*, les anticorps se fixent sur les déterminants antigéniques de bactéries ou cellules (salmonelle, colibacilles, hématies, par exemple) et peuvent les relier entre eux en formant ainsi des amas ou agrégats. Les agrégats seront phagocytés par des macrophages. Pour les hématies, on parle d'« hémagglutination » ;
- *réaction de lyse par le complément :* en cas de complexe formé à la surface de cellules, les protéines du complément participent à la destruction du complexe. Par activation des protéines du complément, il y a formation du « complexe d'attaque membranaire », nommé « canal lytique », et apparition de pores transmembranaires à la surface de la cellule. La cellule est perforée et se vide de son contenu. C'est la lyse cellulaire. Les débris seront phagocytés.

▸Définition des anticorps polyclonaux et monoclonaux

- Les *anticorps monoclonaux* sont issus d'une seule et même souche de lymphocytes B différenciés ou plasmocytes et présentent tous des caractères rigoureusement identiques, en particulier la *même étroite spécificité pour le même antigène.* Ils sont produits par des cellules hybrides résultant de la fusion entre un lymphocyte normal produisant des immunoglobulines d'une spécificité donnée et une cellule B myélomateuse (lymphocyte B mutant capable de se diviser indéfiniment). Les lymphocytes B utilisés proviennent d'animaux immunisés avec l'antigène à détruire.
- Les *anticorps polyclonaux* représentent un *mélange d'anticorps variés* correspondant à tous les antigènes rencontrés par un individu depuis sa naissance. Ils sont de spécificités variées et de typage A, D, E, M, ou G. On les retrouve dans le sérum. Les spécialités d'anticorps polyclonaux sont par exemple, Thymoglobline*, Lymphoglobuline* utilisés dans les traitements immunosuppresseurs.

Immunité à médiation cellulaire

De nombreux micro-organismes, comme les virus, vivent et se répliquent à l'intérieur des cellules de l'hôte, où il est impossible aux anticorps humoraux de les atteindre. Un système d'immunité acquise, l'immunité à médiation cellulaire, permet de combattre efficacement ces micro-organismes, en lien avec les procédés humoraux.

La réaction immunitaire spécifique à médiation cellulaire fait intervenir de façon directe les lymphocytes LT CD4 ou LT Helper et les LT CD8 ou LT cytotoxiques et différentes cytokines comme les interleukines et les perforines. On retrouve trois phases dans le déroulement de la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Phase d'induction	Reconnaissance de l'antigène qui entraîne la sélection clonale et l'activation des LT cytotoxiques spécifiques
Phase d'amplification	Par mitoses successives, c'est la prolifération clonale des LT CD4 et des LT CD8. Les LT4 forment une population de T4 mémoires et les LT8 vont se différencier en LT cytotoxiques ou lymphocytes tueurs (LTc)
Phase effectrice	Les LTc libèrent par exocytose des molécules protéiques appelées « perforines » contenues dans les vésicules cytoplasmiques. Ces perforines s'associent entre elles pour former des pores dans la membrane de la cellule cible. Ces pores provoquent l'entrée d'eau et de sels minéraux ainsi que la fuite des composants de la cellule qui éclate : c'est la lyse de la cellule antigénique. Les débris cellulaires seront phagocytés

Tab. 15. **Déroulement de la réaction immunitaire à médiation cellulaire.**

Les LT CD8 reconnaissent les déterminants antigéniques (peptides étrangers ou anormaux du soi) présentés en association avec les molécules du système CMH par des cellules présentatrices d'antigènes, appelées « CPA » (par exemple, des macrophages), des cellules infectées par des virus ou des cellules greffées.

Cette reconnaissance se fait par les récepteurs T, présents à la surface des LT et possédant la double reconnaissance, qui se fixent sur le soi modifié. Cette fixation va entraîner la sélection d'un clone de LT8 spécifique du déterminant antigénique.

La fixation est le premier signal nécessaire pour la sélection clonale mais il ne suffit pas à déclencher l'activation des LT8. Il y a *nécessité d'une double stimulation du LT8.*

L'antigène est présenté aux LT4 par des macrophages. Suite à la reconnaissance par fixation du soi modifié sur les récepteurs spécifiques du LT4, ceux-ci sont sélectionnés et activés. Il s'ensuit une prolifération puis une différenciation clonale en LT CD4 sécréteurs d'interleukines. Ces dernières jouent le rôle de second signal qui va activer les LT8 sélectionnés.

On note donc la coopération cellulaire, d'une part, entre les macrophages et les LT CD4 et, d'autre part, entre les LT CD4 et les LT CD8.

Mémoire immunitaire

Les réactions immunitaires à médiations humorale et cellulaire, en plus de leur grande spécificité, génèrent, toutes deux, une mémoire de l'antigène rencontré. Lors d'un premier contact avec l'antigène, la réponse immunitaire est dite « réponse primaire ». Elle n'est pas très rapide à se mettre en place. En revanche, lors d'un deuxième contact, la réponse immunitaire, dite « réponse secondaire », se développe de manière plus intense et plus rapide.

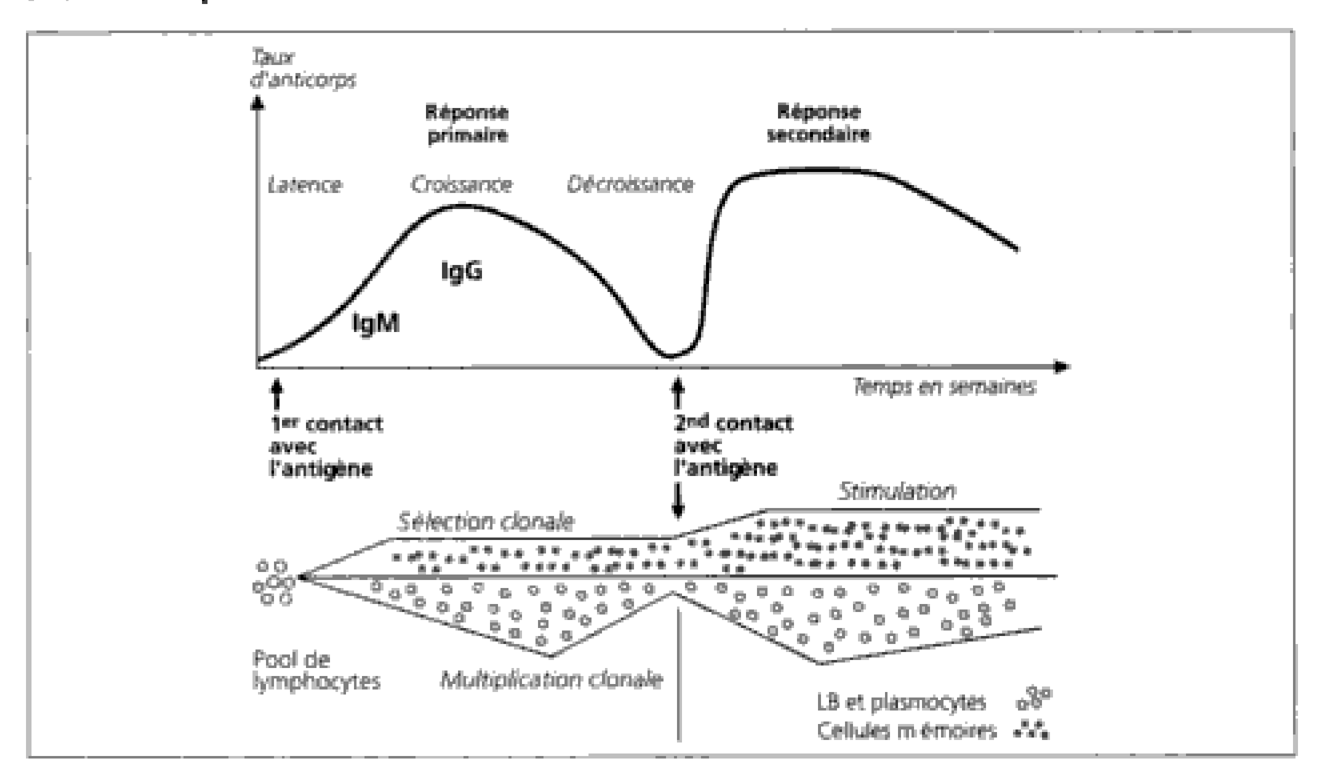
▸ Réponse primaire

On distingue trois phases dans la réponse primaire (*cf. figure ci-dessous*) :

- la *phase de latence* durant laquelle aucun anticorps n'a été sécrété. Cette période est courte, de quelques jours seulement. Elle correspond au temps nécessaire à la phagocytose de l'antigène par les macrophages, à l'étape de reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes B spécifiques et à la transformation de ces cellules en plasmocytes, cellules sécrétrices d'anticorps ;
- la deuxième phase est une *phase de croissance* du taux des anticorps. Le taux global d'anticorps atteint son maximum entre le douzième et le quinzième jour avec une production d'IgM dans un premier temps suivi d'une sécrétion d'IgG.
- La troisième période correspond à la *phase de décroissance* du taux des anticorps qui persisteront souvent longtemps, plusieurs mois, dans l'organisme. Si l'antigène est d'origine virale, les anticorps pourront être détectés indéfiniment.

Les courbes de réponse primaire varieront en fonction de la nature de l'antigène et de l'organisme qui le reçoit.

Fig. 9. **Évolution du taux plasmatique des anticorps dans la réponse primaire et dans la réponse secondaire.**



▸ Réponse secondaire ou anamnestique

Lors d'un deuxième contact (ou seconde stimulation) avec le même antigène, on obtient une réponse secondaire dans laquelle :

- la phase de latence est nettement plus brève ;
- le taux d'anticorps croît beaucoup plus rapidement ;
- le taux maximum d'anticorps est plus élevé et se maintient plus durablement ;
- les anticorps produits sont des IgG.

L'acquisition d'une mémoire immunitaire s'explique par le fait que, au cours de la phase d'amplification de la réponse dite « primaire », de nombreux lymphocytes arrêtent leur différenciation et deviennent des lymphocytes à longue vie ou cellules à mémoire (LT CD4 ou LB mémoires) qui poursuivent leur circulation dans l'organisme. Ainsi, le nombre de cellules capables de réagir contre l'antigène mémorisé est considérablement augmenté et la réponse immunitaire peut intervenir, en cas de besoin, avant la dissémination de l'agent pathogène dans l'organisme.

Tolérance immunitaire

> *Définition :* **inhibition spécifique et centrale des réponses immunitaires vis-à-vis d'un antigène, consécutive à un contact préalable avec cet antigène. Cette tolérance immunitaire permet la tolérance vis-à-vis des autoantigènes, des allogreffes et des tumeurs.**

▸ Tolérance naturelle

Le système immunitaire ne s'attaque pas à lui-même sauf erreur ou pathologie. *Notre capacité de différenciation entre le soi et le non-soi est apprise ou encore acquise* et non pas innée. Cet apprentissage commence dès la mise en place des premiers lymphocytes chez l'embryon et se poursuit toute la vie.

▸ Tolérance acquise ou induite

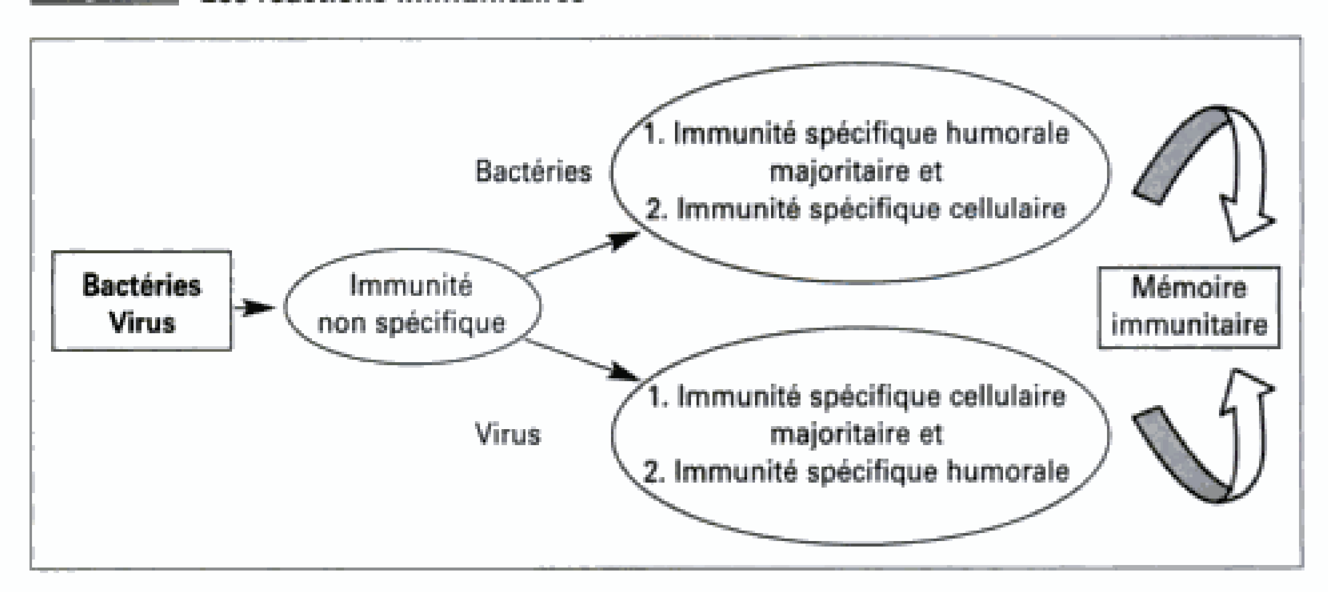
C'est la *perte momentanée de la faculté de synthétiser des anticorps contre un antigène donné.* Cette tolérance est induite par l'administration d'antigène et ne perdure pas indéfiniment.

La tolérance pourra aussi être induite par l'injection de substances immunosuppressives. Ce sont des produits diminuant les réponses immunitaires, utilisés dans le traitement de pathologies immunitaires, en particulier les maladies auto-immunes, et dans la prévention des rejets de greffes.

Récapitulatif sur l'immunité anti-infectieuse

L'immunité anti-infectieuse met en jeu des réactions immunitaires non spécifiques et spécifiques qui ont pour but la destruction des particules antigéniques d'origine bactérienne, virale ou même parasitaire.

Fig. 10. Les réactions immunitaires



L'*immunité spécifique antibactérienne* met en jeu tant les processus à médiation humorale que les processus à médiation cellulaire. Les *deux types coexistent* toujours lors d'une infection bactérienne mais, pour les bactéries à développement extracellulaire, il y aura *prédominance de la réaction à médiation humorale.*

Dans l'*immunité spécifique antivirale*, les réactions spécifiques se mettent en place *en commençant par la réaction à médiation cellulaire.* Les virus ayant une multiplication intracellulaire, ce type d'immunité joue un rôle prépondérant. Les lymphocytes T cytotoxiques envahissent le tissu infecté, libère des perforines provoquant la lyse des cellules infectées par les virus.

La réponse spécifique comprend également une réaction à médiation humorale. C'est la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps dirigés contre l'antigène viral qu'ils ont reconnu.

Dans les deux cas, des lymphocytes T et B mémoires sont formés et persistent plusieurs années, permettant à la réaction immunitaire spécifique de se mettre en place plus rapidement en cas de réinfection par le même virus.

- L'*immunité non spécifique* ou immunité naturelle consiste en la présence de barrières naturelles, comme la peau, les muqueuses, les flores, et en une *réponse inflammatoire.*
- La *réaction inflammatoire* est mise en place par les polynucléaires, les monocytes et les macrophages. Elle comporte deux temps : la migration leucocytaire suivie de la *phagocytose*. La phagocytose se déroule en quatre étapes : le rapprochement du phagocyte vers l'antigène, l'adhésion, l'ingestion de l'antigène puis la digestion enzymatique.
- L'*immunité spécifique* permet la mise en œuvre d'une réponse « spécifique de l'antigène » et la mise en place d'une « mémoire immunitaire ». Selon la nature de l'antigène, la réponse sera *à médiation humorale, par les lymphocytes B, avec sécrétion d'anticorps et formation de complexes antigène-anticorps, ou à médiation cellulaire, par les lymphocytes T ayant une action cytotoxique.*
- Les LB mémoires et LT mémoires constituent la *mémoire immunitaire.* Ils déclencheront une réaction immunitaire secondaire rapide, efficace et prolongée lors d'un contact ultérieur avec le même antigène.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Donnez la ou les bonnes affirmations.**

Dans une réaction inflammatoire :

a) on observe une migration des lymphocytes au lieu de l'inflammation ;
b) le taux de prostaglandines augmente sur le site inflammatoire ;
c) on observe une augmentation de la perméabilité capillaire ;
d) les antigènes phagocytés sont toujours totalement dégradés.

La phagocytose :

a) est exercée par les cellules immunocompétentes lymphoïdes ;
b) est une réaction immunitaire non spécifique ;
c) fait partie de la réaction inflammatoire ;
d) participe aux réactions immunitaires non spécifiques et spécifiques.

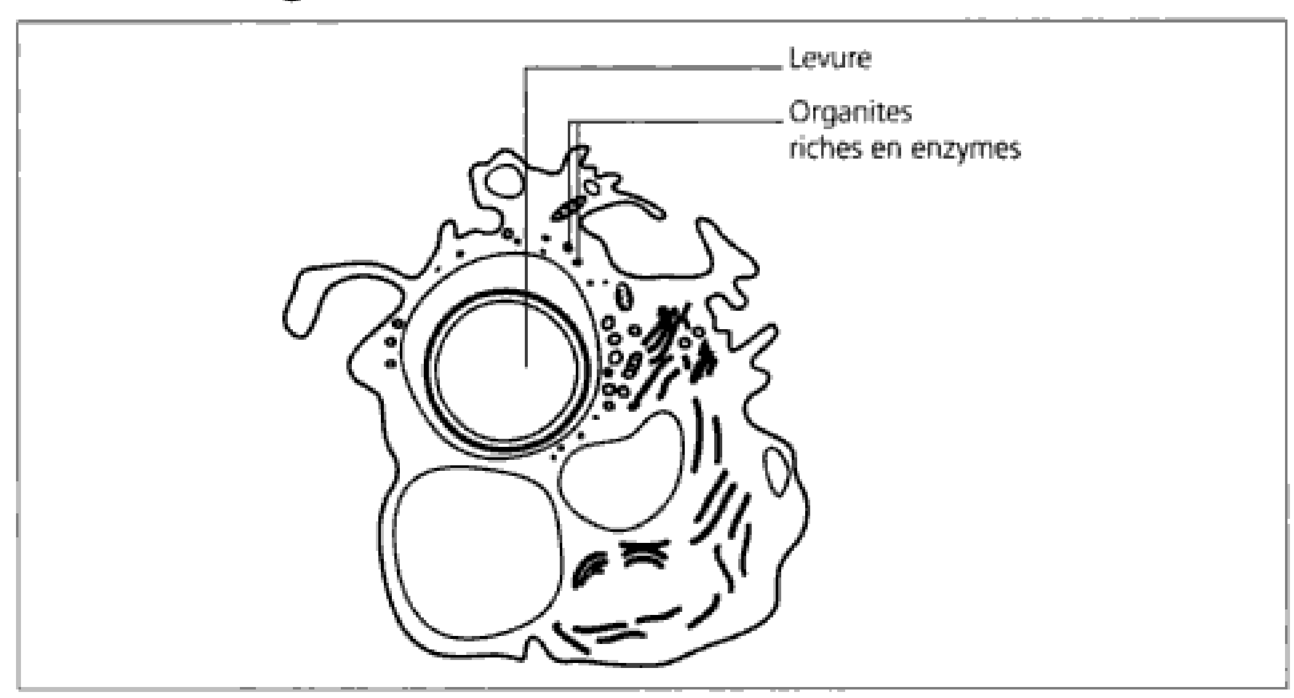
Le complément :

a) est un complexe d'une vingtaine de protéines plasmatiques ;
b) est une cytokine sécrétée par les LT4 ;
c) intervient dans les réactions immunitaires non spécifiques et spécifiques ;
d) est spécifique d'un antigène.

Le chimiotactisme :

a) concerne les leucocytes ;
b) ne fait pas partie de la réaction inflammatoire ;
c) est une migration des lymphocytes vers le tissu enflammé ;
d) est nécessaire à la première étape de la phagocytose ;
e) met en jeu des substances comme l'histamine, les prostaglandines.

2. **Voici un polynucléaire neutrophile au cours d'une phase de son activité naturelle dans l'organisme.**



a) Nommez cette action, la décrire.
b) Précisez quelle est la propriété fondamentale de ce type d'immunité.

c) D'autres cellules présentent le même type d'activité. Lesquelles et où les trouve-t-on dans l'organisme ?

3. La peau et les muqueuses s'opposent efficacement à la pénétration d'éléments antigéniques. Associez par une flèche chaque type de protection aux exemples cités.

	Flore buccale
Protection biologique	Larmes
	Mucus bronchique
	Acidité gastrique
Protection mécanique	Toux
	Cils vibratiles respiratoires
	Flore intestinale
Protection chimique	Peau
	Sécrétions vaginales
	Salive

4. Une cliente se présente à l'officine avec son index gonflé, rouge, chaud et douloureux.
a) Nommez la réaction observée.
b) Décrivez les principales étapes en précisant le rôle des cellules impliquées.

5. L'immunité non spécifique : décrivez trois rôles de la peau face à l'agression microbienne.

6. Donnez la définition de : phagocytose, diapédèse.

7. L'immunité non spécifique met en jeu la réaction inflammatoire.
a) Citez les signes de la réaction inflammatoire.
b) Les PN neutrophiles sont impliqués dans la réponse inflammatoire. Trois propriétés leur permettent d'intervenir. Nommez et expliquez brièvement ces propriétés.

8. Le complément fait partie de l'immunité non spécifique. Précisez la réaction de lyse cellulaire par fixation du complément.

9. Cochez la ou les affirmations exactes.
On distingue deux types de réactions immunitaires spécifiques :
a) l'immunité à médiation humorale qui entraîne la production de cellules tueuses ;
b) l'immunité à médiation humorale qui entraîne la production d'anticorps ;
c) l'immunité à médiation cellulaire qui entraîne la production d'anticorps ;
d) l'immunité à médiation cellulaire développant une action cytotoxique.

La réaction à médiation humorale :
a) est appelée ainsi car elle dépend d'hormones ;
b) neutralise ses cibles grâce à des molécules solubles, les anticorps ;
c) détruit les antigènes par l'action de cellules tueuses ;
d) agit surtout en cas d'antigènes bactériens.

Si on injecte des bacilles tuberculeux à une souris :
a) la souris forme des anticorps qui neutralisent le bacille ;
b) la souris développe principalement une réaction immunitaire à médiation cellulaire ;
c) la souris synthétise des IgG spécifiques du bacille tuberculeux ;
d) on observe une réaction à médiation humorale.

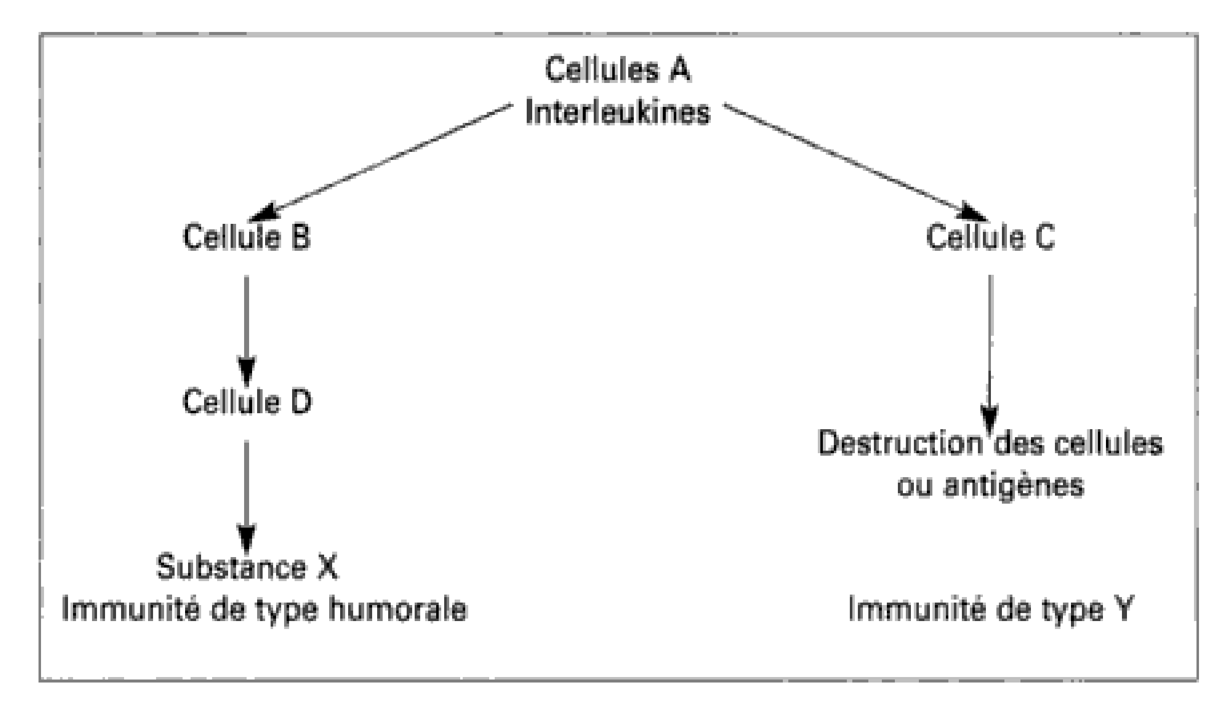
Les anticorps :
a) peuvent se fixer à deux antigènes de nature différente ;
b) sont spécifiques d'un site antigénique donné ;
c) sont exclusivement des molécules solubles circulantes ;
d) sont les seuls effecteurs des réactions immunitaires spécifiques ;
e) sont sécrétés par un clone de plasmocytes.

10. **Expériences sur des cobayes : cochez la ou les bonnes réponses.**
Pour déterminer si une réaction immunitaire est à médiation humorale ou cellulaire, on utilise un cobaye A immunisé contre un antigène mortel X. On injecte à un cobaye B la substance X et du sérum prélevé sur le cobaye A. Enfin, on injecte la substance X et des cellules de ganglions lymphatiques sur un cobaye C.
a) Si, après injection de sérum, le cobaye B survit, l'immunité est à médiation cellulaire.
b) Si le cobaye C survit, l'immunité est à médiation humorale.
c) Si le cobaye B survit, l'immunité est de type humoral.
d) Si le cobaye B meurt, l'immunité est de type cellulaire.

11. **Complétez les phrases ci-dessous à l'aide des mots suivants : antigène, anticorps, agresseur, spécifique, immunitaire, complexe, pathogène, infectieux, plasma, phagocytose.**
Un micro-organisme est .... quand il déclenche une maladie .... Les mécanismes de .... contre un .... font appel au système .... Dans le cas d'une défense .... contre un ...., il y a sécrétion .... circulant dans le .... La formation d'un .... entre .... et .... neutralise .... et aide à la ....

12. **La réponse immunitaire humorale non spécifique, dans le cas de la défense antivirale, produit de l'interféron.**
a) Quelle est la nature de l'interféron ?
b) À quel moment est-il sécrété ?
c) Quel est son mode d'action sur le virus ?

13. **Le diabète insulinodépendant (DID) est une maladie auto-immune ; l'organisme produit des anticorps qui détruisent les cellules bêta des îlots de Langerhans sécrétrices d'insuline (hormone hypoglycémiante).**
a) Indiquez le nom des cellules qui produisent les anticorps, ainsi que leur lieu de production et de maturation.
b) Indiquez la nature chimique des anticorps.
c) Citez les cinq classes d'immunoglobulines.
d) Quelle est la catégorie d'Ig qui intervient dans les allergies ?
e) Quelle catégorie d'Ig trouve-t-on dans la salive ?
f) Soit le schéma de l'immunité spécifique suivant :



- Remplacez dans le schéma les cellules A, B, C et D, substance X et Y par leur nom.
- Donnez le rôle des cellules A et B.
- Quelle est la cellule attaquée par le VIH ?

14. Comparez l'immunité à médiation humorale et cellulaire, en complétant le tableau suivant.

	Immunité humorale	Immunité cellulaire
Cellules		
Antigènes		
Mode d'action		
Reconnaissance de l'antigène		
Coopération cellulaire		

15. Présentez la courbe d'évolution du taux d'anticorps sécrétés à la suite d'un premier puis d'un second contact avec le même agent pathogène.

16. Immunité spécifique, les LT cytotoxiques.
a) Précisez le type d'immunité dans lequel ils interviennent.
b) Expliquez leur rôle.

17. Citez les trois caractéristiques de l'immunité spécifique.

18. Gaétan, 7 ans, présente l'hémogramme ci-dessous. Quelle conclusion en déduisez-vous ?

- Polynucléaires neutrophiles 1 952/mm^3
- Lymphocytes 3 650/mm^3
- Monocytes 540/mm^3
- IgE totales 280 UI/mL (taux normal < 100 UI/mL de 4 à 8 ans)

Réponses

1. *La réaction inflammatoire : b) et c). La phagocytose : b), c) et d). Le complément : a) et c). Le chimiotactisme : a), d) et e).*

2. *Polynucléaire neutrophile : a) La phagocytose. Phases de l'action : approche chimiotactique, adhérence par opsonisation, ingestion et digestion. b) Immunité non spécifique. c) Les macrophages qui se trouvent au niveau tissulaire.*

3. *Peau et muqueuse : protection biologique : flore buccale et intestinale, mucus ; mécanique : toux, cils vibratiles respiratoires, peau ; chimique : larmes, mucus bronchique, acidité gastrique, sécrétions vaginales, salive.*

4. *Index : a) Réaction inflammatoire, réaction immunitaire non spécifique, naturelle. b) Les étapes : phase d'afflux leucocytaire avec vasodilatation, margination, diapédèse ; puis phase de phagocytose avec quatre temps :*
   - *rapprochement par chimiotactisme, diverses substances (fractions du complément, histamine, kinines, prostaglandines sont capables d'attirer les phagocytes vers le lieu de la lésion ;*
   - *adhésion : l'adhésion est favorisée lorsque les éléments étrangers sont recouverts par des immunoglobulines ou par des molécules du complément (opsonisation) car il existe des récepteurs pour ces molécules sur la membrane des phagocytes ;*
   - *ingestion ou englobement : le phagocyte émet des pseudopodes (invagination de la membrane plasmique) qui conduisent à la formation d'une vésicule d'endocytose englobant l'élément étranger ;*
   - *digestion : destruction du contenu des vacuoles de phagocytose par la fusion avec les lysosomes contenant des enzymes lytiques.*

5. *Immunité non spécifique, rôles de la peau : mécanique de barrière, chimique (ex. : la sueur, le suc gastrique) et biologique avec les flores commensales.*

6. *Phagocytose : processus par lequel des particules étrangères (non-soi : bactéries, cristaux, molécules, cellules altérées, etc.) sont ingérées et détruites par des cellules du système immunitaire. Diapédèse : capacité des polynucléaires neutrophiles et des monocytes de se déformer afin de traverser la paroi des capillaires sanguins.*

7. *Réaction inflammatoire :*

   a) Signes : rougeur, chaleur, douleur et œdème.

   b) Propriétés : margination (adhésion des PN à l'endothélium des capillaires) ; diapédèse : les PN et monocytes se déforment afin de traverser les parois capillaires ; chimiotactisme : les PN et monocytes sont attirés sur le lieu de l'agression antigénique par des substances chimiques libérées par les tissus lésés (histamine, prostaglandines).

8. *Action lytique sur le complexe antigène-anticorps. Formation du complexe d'attaque membranaire : protéines du complément activées par les anticorps. Il se forme un canal lytique, des pores transmembranaires apparaissent sur la cellule antigénique, la cellule se vide, se remplit d'eau et éclate.*

9. *Immunité : b) et d). Réaction à médiation humorale : b) et c). Injection de bacilles : a), c) et d). Anticorps : b) et e).*

10. *Expérience sur des cobayes : c) et d).*

11. *Pathogène, infectieuse, défense, agresseur, immunitaire, spécifique, antigène, anticorps, plasma, complexe, antigène, anticorps, antigène, phagocytose.*

12. *Interféron : a) Glycoprotéine. b) Secrété en cas d'infection. c) Agit directement sur les virus en bloquant leur cycle de multiplication.*

13. *Diabète insulinodépendant : a) Les LB différenciés ; production et maturation dans la moelle osseuse. b) Protéines. c) IgG, IgE, IgD, IgA et IgM. d) IgE. e) IgA. f) Schéma : A = LT4 ; B = LB ; C = LTc ; D = plasmocyte ; X = anticorps ; Y = cellulaire. Cellule A : activation des LT et LB ; cellule B : différenciation en plasmocytes sécrétant les anticorps. La cellule attaquée par le VIH est le LT4.*

14. *Cellules : LB et LT4 – LT4 et LT8. Antigènes : substances solubles et bactéries – virus, cellules greffées, cellules cancéreuses, bactéries endocellulaires. Mode d'action : sécrétion d'anticorps, formation de complexes immuns – action cytotoxique par les perforines. Reconnaissance : simple et directe des déterminants antigéniques – double, les déterminants antigéniques associés aux molécules du CMH. Coopération cellulaire : LT4 et LB par la sécrétion d'interleukines – LT4 et LT8 par la sécrétion d'interleukines par les T4.*

15. Voir *« Bases théoriques »*.

16. *LT cytotoxiques : immunité spécifique à médiation cellulaire ; action cytotoxique par libération de perforines.*

17. *Caractéristiques de l'immunité spécifique : reconnaissance du non-soi, spécificité et mémoire.*

18. *L'enfant présente un taux d'IgE très supérieur à la normale. C'est le signe d'une réaction d'hypersensibilité de type I ou allergie.*

CHAPITRE 4

Immunopathologies

Le système immunitaire neutralise et élimine les éléments étrangers à l'organisme, ou antigènes, grâce à des défenses élaborées. Il n'est donc pas surprenant qu'une machine aussi complexe soit sujette à des dérèglements. Lorsque le système immunitaire développe des réactions immunitaires excessives, ce sont les *hypersensibilités* ou les *pathologies auto-immunes*. En revanche, si le système immunitaire offre une réponse faible à l'antigène, on observe des *déficits immunitaires*.

Réactions d'hypersensibilité

Quand un individu a été immunologiquement stimulé, un nouveau contact avec l'antigène entraîne une relance secondaire de la réponse immunitaire. Cependant, *la réaction peut être excessive et conduire à des lésions tissulaires*. On parle de « réactions d'hypersensibilité » ou d'un « état d'hypersensibilité ».

L'*hypersensibilité* est une réponse immune démesurée ou inappropriée ; les réactions sont le plus souvent contre des antigènes habituellement inoffensifs, comme le pollen dans le cas du rhume des foins.

Types d'hypersensibilité (HS)

HS de type I ou allergie immédiate	Elle survient chez des sujets prédisposés par un terrain dit « atopique » dans les minutes qui suivent la rencontre avec l'antigène. L'allergie est liée à la production excessive d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques d'allergènes divers, le plus souvent inhalés ou ingérés Ex. : rhinite, asthme, urticaire, œdème de Quincke
HS de type II ou cytotoxique	Elle est liée à des anticorps (IgM, IgG) qui se fixent sur des antigènes exprimés constitutivement ou adsorbés passivement sur la membrane des cellules de l'organisme Ex : hémolyse post-transfusionnelle, maladie hémolytique du nouveau-né
HS de type III ou semi-retardée	Elle est causée par le dépôt de complexes antigène-anticorps dans les tissus et les vaisseaux Ex. : pneumopathie chez les éleveurs d'oiseaux, néphropathie

HS de type IV ou retardée	Elle survient plus de 24 heures après la rencontre avec l'antigène. Elle est dépendante des cellules Th ou T CD4 sensibilisées par l'antigène qui libère des cytokines, attirant et activant les macrophages. Ces derniers provoquent des lésions tissulaires Ex. : eczéma, dermatose, urticaire chronique

Tab. 16. **Les quatre types d'hypersensibilité (HS).**

Allergie immédiate ou HS de type I

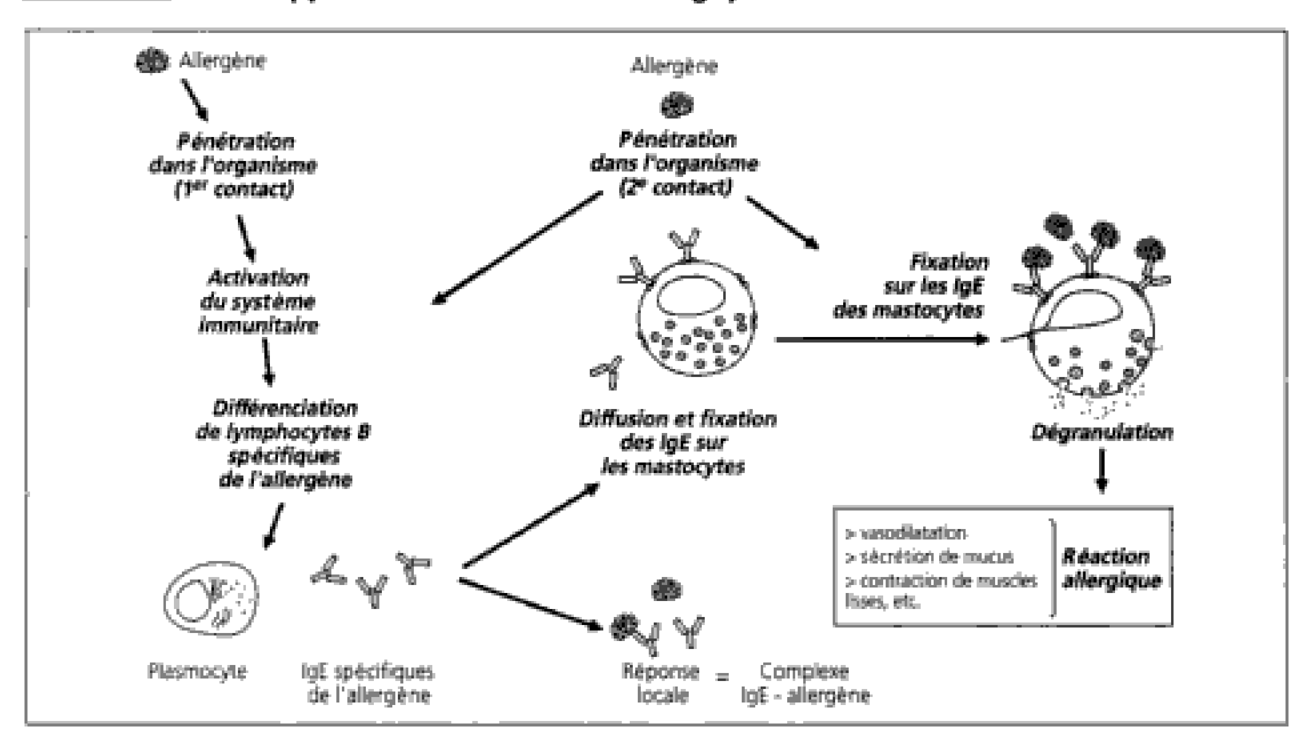
▸ Définition

L'allergie se définit comme un ensemble de manifestations cliniques liées à une réponse immunitaire à *médiation humorale* anormale de l'organisme. Lors de l'introduction de substances non toxiques, il apparaît une réponse immunitaire excessive ou inadaptée, spécifique de l'antigène, et ne survenant que chez un petit nombre d'individus.

▸ Mécanisme en deux temps

- La *sensibilisation* ou premier contact avec l'antigène est le processus au cours duquel un individu développe une réponse de type IgE spécifiques d'un allergène. Ces IgE se fixent sur les mastocytes tissulaires et les polynucléaires basophiles du sang. Les cellules devenues porteuses d'IgE sont dites « sensibilisées ».
- La réaction allergique se produit lors des contacts ultérieurs ; l'allergène parvenu au niveau des cellules sensibilisées est capté par les IgE membranaires spécifiques. La *dégranulation* qui s'ensuit *libère des médiateurs de l'allergie comme l'histamine*, des facteurs chimiotactiques, responsables des troubles observés.

Fig. 11. **Développement de la réaction allergique.**



▸ Acteurs de l'hypersensibilité immédiate

- Les *IgE* sont des anticorps synthétisés et excrétés par les lymphocytes B et les plasmocytes à IgE. On trouve des IgE dans le sérum ainsi que dans certaines sécrétions (salive, sécrétions nasales, urines, selles). Les IgE sont capables de se fixer sur la membrane des polynucléaires basophiles et des mastocytes.
- Les *polynucléaires basophiles* sont des cellules de la lignée granulocytaire qui sont essentiellement des cellules du sang circulant. Les granulations intracytoplasmiques contiennent de l'histamine qui sera expulsée lors de l'activation des basophiles.
- Les *mastocytes* sont des cellules dont les précurseurs médullaires sont communs aux cellules de la lignée macrophagique.

▸ Traitement spécifique de l'hypersensibilité immédiate

La meilleure solution est toujours d'éviter le contact avec l'allergène. C'est une solution qui peut être très simple à mettre en œuvre lorsque l'allergène est un animal domestique (chat, par exemple) ou lorsque l'allergène est d'origine alimentaire (poissons, crustacés) mais l'éviction sera difficile quand l'allergène se trouve dans l'air ou dans les sols (acariens, pollens).

Dans ce cas, une *désensibilisation* ou *immunothérapie spécifique* peut être proposée. Le principe repose sur l'*administration régulière, à doses faibles et croissantes, du ou des allergènes correspondant au malade*. La désensibilisation induit un état de tolérance du sujet aux allergènes ou, au moins, une diminution de la sensibilité à ces allergènes.

La désensibilisation doit être réservée aux allergies de type I, lorsque la responsabilité de l'allergène est formellement prouvée et lorsque l'éviction de l'allergène est difficilement réalisable.

Hypersensibilité retardée ou HS de type IV

Cette réaction d'hypersensibilité est basée sur l'interaction de l'antigène avec des cellules T, c'est donc une réaction immunitaire à *médiation cellulaire*. On la rencontre en réaction à de nombreuses bactéries (salmonelles, brucelles), à des virus et champignons, dans la dermatite de contact due à la sensibilisation à certains produits chimiques simples et dans le rejet de tissus transplantés.

Les cellules en cause sont les macrophages et les lymphocytes activés par des cytokines produites par les LT4 mémoires du patient.

Maladies auto-immunes (MAI)

Définition

Le système immunitaire présente une agressivité vis-à-vis de ses propres constituants (le soi). L'organisme fabrique des *autoanticorps* (AC contre soi) dont la cible est un organe ou une molécule déterminée. *Il y a rupture de la tolérance au soi.*

Les organes atteints sont infiltrés par des *lymphocytes autoréactifs* :

- lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, présence d'autoanticorps ;
- et/ou des lymphocytes T cytotoxiques.

Les maladies auto-immunes sont traitées par des immunosuppresseurs. On distingue :

- les *maladies auto-immunes spécifiques d'organes*, où la réaction est dirigée contre des tissus particuliers, par exemple les anticorps anticellules du pancréas dans le cas du diabète ou les anticorps antithyroglobuline dans la thyroïdite ;
- les *maladies auto-immunes non spécifiques d'organes dans lesquelles la réaction est dirigée contre des autoantigènes* répandus dans tout l'organisme, par exemple l'ADN dans le cas du lupus érythémateux disséminé.

Les facteurs déclenchant l'auto-immunité sont des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux, une mauvaise régulation du système immunitaire et un dérèglement interne de l'organe cible. Le risque de voir ces facteurs se combiner augmente avec l'âge, ce qui explique la fréquence plus grande de ces maladies chez les personnes d'âge mûr.

Principales maladies auto-immunes

Tout organe peut être la cible d'une autoagression. Les principales maladies auto-immunes sont :

Maladies	Cibles	Conséquences
Diabète juvénile, DID	Cellules des îlots de Langerhans, insuline	Hyperglycémie
Maladie de Basedow	Récepteurs de l'hormone TSH, hormone stimulant la thyroïde	Hyperthyroïdie
Myasthénie	Récepteurs de l'acétylcholine	Faiblesse musculaire, paralysie
Anémie hémolytique	Érythocytes	Anémie
Anémie pernicieuse (Biermer)	Cellules gastriques pariétales	Anémie, troubles gastriques et nerveux, achlorhydrie
Sclérose en plaques, SEP	Myéline des centres nerveux	Troubles du système nerveux
Polyarthrite rhumatoïde	Immunoglobulines IgG, cartilages, noyaux	Rhumatismes articulaires
Lupus érythémateux disséminé, LED	ADN, immunoglobulines	Érythème, lésions rénales, articulaires, musculaires
Thyroïdite de Hashimoto	Thyroglobuline, microsomes	Insuffisance thyroïdienne
Maladie d'Addison	Cellules cortico-surrénaliennes	Insuffisance surrénalienne chronique

Tab. 17. **Principales maladies auto-imunes, cibles et conséquences.**

Les déficits immunitaires

On appelle « déficit immunitaire » ou « immunodéficience » l'insuffisance d'une ou plusieurs fonctions du système immunitaire entraînant des manifestations pathologiques. Les défaillances portent aussi bien sur l'immunité non spécifique avec la phagocytose que sur l'immunité spécifique avec défaillance des processus humoraux ou cellulaires. On distingue les déficits primaires ou congénitaux et les déficits secondaires ou acquis.

Déficits immunitaires congénitaux

Ce sont les premiers déficits immunitaires qui ont été décrits, ils sont rares chez l'homme. Le déficit porte sur l'une ou l'autre des parties du système immunitaire : déficit en polynucléaires neutrophiles, diminution du nombre de lymphocytes B, donc carence en anticorps, diminution du nombre de certaines populations de lymphocytes T ou dysfonctionnement du système d'activation du complément.

Déficits immunitaires acquis

La capacité de réponse immunitaire peut être déprimée de façon non spécifique par de nombreux facteurs :

- la *malnutrition* : insuffisance en protéines ;
- les *maladies virales* : rougeole, mononucléose, rubéole, herpès, etc. ;
- les *cancers ;*
- *certains traitements,* rayons X, corticoïdes, médicaments cytotoxiques.

- Le dysfonctionnement du système immunitaire peut provoquer des *hypersensibilités ou réactions allergiques*. L'allergie est une réponse immunitaire anormale à médiation humorale face à un antigène habituellement inoffensif appelé « allergène ».
- Le premier contact avec l'allergène est la phase de *sensibilisation, avec production d'IgE* spécifiques qui se fixent sur les mastocytes. Puis, lors des contacts ultérieurs, l'allergène provoque la *dégranulation des mastocytes* libérant l'*histamine* responsable des troubles allergiques.
- Dans les *maladies auto-immunes*, le système immunitaire présente une agressivité vis-à-vis de ses propres constituants et fabrique des *autoanticorps*.
- Le *déficit immunitaire* correspond à une défaillance soit sur l'immunité non spécifique avec la phagocytose, soit sur l'immunité spécifique humorale ou cellulaire.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. Cochez la ou les bonnes réponses.
   L'allergie :
   a) au cours du premier contact avec l'allergène, les lymphocytes sécrètent massivement des IgA ;
   b) l'histidine intervient dans la réaction allergique ;

c) la dégranulation des mastocytes entraîne la vasodilatation des capillaires ;
d) c'est une réaction immunitaire de type humorale.

L'hypersensibilité retardée :
a) c'est l'hypersensibilité de type IV ;
b) elle fait intervenir les lymphocytes B et les macrophages ;
c) c'est une réaction immunitaire de type cellulaire ;
d) l'eczéma de contact est un hypersensibilité retardée.

Les maladies auto-immunes :
a) le diabète de type 2 est une maladie auto-immune ;
b) la sclérose en plaques est une maladie auto-immune ;
c) ces maladies surviennent davantage chez la femme ;
d) les lymphocytes autoréactifs sont toujours des lymphocytes T.

Le sida :
a) est dû à un rétrovirus à ARN ;
b) est un déficit immunitaire acquis ;
c) se caractérise par un déficit immunitaire de la réaction humorale ;
d) la mère séropositive peut transmettre le virus à son fœtus.

2. **Expériences sur des rats diabétiques.**
Chez certains rats, on observe un diabète presque identique à celui de l'homme. Le rat BB est un rat mutant qui développe un diabète spontané. Une série d'expériences chez ces animaux montre que :
   - l'ablation du thymus à la naissance empêche l'apparition du diabète chez le rat BB ;
   - une injection de lymphocytes provenant du thymus de rat BB diabétique déclenche un diabète chez le rat sain ;
   - le traitement par un immunosuppresseur, la ciclosporine, chez le rat BB empêche le diabète de se développer.

   a) Analysez successivement ces expériences réalisées chez l'animal. Quel enseignement apportent-elles sur l'origine du diabète chez le rat BB ?
   b) Une série d'observations chez les malades atteints de diabète juvénile montre :
      a. une destruction sélective des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas ;
      b. la présence dans leur sérum d'anticorps dirigés contre ces cellules β ;
      c. la présence des lymphocytes T dans les îlots de Langerhans au niveau des cellules b.

      Quelle est la conséquence de la destruction des cellules β ? La présence d'anticorps anticellules β est-elle normale ? Justifiez votre réponse.
   c) À quelle catégorie de maladie ce diabète appartient-il ?

3. **Donnez la définition de la maladie auto-immune et citez deux exemples de MAI.**

4. **Citez la classe de médicaments qui traite les maladies auto-immunes.**

5. **Citez quatre facteurs possibles de déficits immunitaires acquis.**

6. **La réaction allergique est, en clinique, une réponse anormale de l'organisme à l'introduction d'un produit toxique. Pour les quatre affirmations suivantes, donnez les mots manquants :**
   a) dans l'hypersensibilité de type I, la réponse immunitaire est de type à médiation .... et fait intervenir les AC de type .... ;

b) l'antigène qui déclenche la réaction est alors appelé .... ;
c) les manifestations de ce type d'allergie sont dues à la libération de certains médiateurs dont le principal est .... ;
d) les cellules qui libèrent ce médiateur sont essentiellement les ....

7. **Le sida est un syndrome d'immunodéficience acquise. Cette pathologie virale sexuellement transmissible est due à un rétrovirus, le HIV.**
   a) Précisez pourquoi le malade présente des signes d'immunodéficience.
   b) Le malade évolue sur plusieurs années. Citez les trois étapes de cette évolution.
   c) Qu'appelle-t-on « maladie opportuniste » ?

8. **Les réactions d'hypersensibilité sont des réactions immunitaires excessives spécifiques en réaction à l'introduction d'un antigène ne survenant que chez un nombre limité d'individus.**
   a) Indiquez le type d'immunité mis en cause dans la réaction d'hypersensibilité de type I. Justifiez votre réponse.
   b) Citez le médiateur principal lors de ce type de réaction.

9. **Citez les trois types de dysfonctionnement du système immunitaire. Classez chacune des pathologies ci-après dans l'un des trois types : sida, diabète juvénile, choc anaphylactique.**

■ *Réponses*

1. *L'allergie : c) et d). L'hypersensibilité retardée : a), c, et d). Les maladies auto-immunes : b) et c). Le sida : a), b) et d).*

2. *Rats diabétiques.*
   a) *Le fait que l'ablation du thymus empêche le développement du diabète montre que cet organe joue un rôle dans l'apparition de la maladie. Ce sont les lymphocytes contenus dans le thymus qui provoquent la maladie puisqu'une injection de ceux-ci la déclenche. Or, on sait que le thymus contient les lymphocytes T. Cette idée est renforcée par le fait qu'un traitement immunosuppresseur empêche l'apparition de la maladie.*
   b) *Les cellules β produisant l'insuline, leur destruction aboutit à l'absence de cette hormone dans le sang et donc à une absence de régulation de la glycémie. Il est anormal de trouver des anticorps anticellules β dans le sang des malades. En effet, dans les cas normaux, seuls les anticorps dirigés contre les antigènes du non-soi sont produits. Il n'y a pas, dans l'organisme sain, d'autoanticorps réactifs dirigés contre les éléments du non-soi (seuls existent des lymphocytes autoréactifs).*
   c) *Ce diabète fait partie des maladies auto-immunes.*

3. *Voir « Bases théoriques » ci-dessus.*

4. *Idem.*

5. *Idem.*

6. *Réaction allergique : a) humorale, IgE ; b) allergène ; c) histamine ; d) mastocytes.*

7. *Sida :*
   a) *le HIV parasite et détruit les LT4, cellules immunocompétentes jouant un rôle fondamental dans l'immunité cellulaire et par coopération dans l'immunité humorale ;*

b) *primo-infection, phase asymptomatique, (porteur sain) et phase de sida déclarée ;*

c) *maladie due à un germe peu pathogène (peu invasif et peu ou pas toxique) mais qui profite d'un affaiblissement des défenses de l'organisme pour se développer.*

8. *Hypersensibilité : a) Immunité spécifique à médiation humorale car intervention des anticorps IgE. b) Médiateur : histamine.*

9. *Dysfonctionnements : sida : déficit immunitaire ; diabète juvénile : maladie auto-immune ; choc anaphylactique : hypersensibilité.*

CAS DE COMPTOIR

Questions

1. **M. Breton se présente à l'officine et se plaint de son nez qui le gratte et le pique. Il éternue sans cesse. Cela serait-il lié aux pollens ? Que lui conseillez-vous, sachant qu'il est souvent au volant ?**

2. **Un client vous demande conseil sur des démangeaisons, des brûlures qu'il ressent aux yeux. Ces derniers sont un peu rouges. De plus, il a l'impression d'avoir des grains de sable en permanence dans les yeux. Que pouvez-vous lui conseiller ?**

3. **Mlle Sartier est coiffeuse. Elle vous montre des plaques rouges eczémateuses sur les deux mains. Elle s'étonne de ce que, pendant ses congés, ces plaques disparaissent mais récidivent dès sa reprise du travail. Pourtant, son travail ne la stresse pas. Elle vous demande des explications.**

4. **Un adulte se présente avec une urticaire géante suite à une seconde prise de pénicilline. Quel conseil lui donnez-vous ?**

5. **Mme Clapert vous apporte ses dosages radio-immunologiques et vous demande de lui expliquer les résultats.**

IgE spécifiques : allergènes testés	Résultats	Taux normaux
• Moisissures	< 0,10 PRU/mL	< 0,10/mL
• Graminées	< 0,10 PRU/mL	< 0,10/mL
• Poils d'animaux et squames	3,4 PRU/mL	< 0,10/mL

Réponses

1. *Oui, les pollens mais aussi les acariens ou les poils d'animaux peuvent être à l'origine des manifestations allergiques de M. Breton. On peut d'abord lui conseiller un lavage de nez avec du sérum physiologique pour drainer les sécrétions. De plus, il pourra prendre un antihistaminique de type H1 (type cétirizine, Réactine®) qui va limiter l'écoulement nasal sans provoquer d'endormissement.*

2. *Le client souffre d'une conjonctivite allergique. Il lui faut se laver les yeux avec une solution oculaire (Dacryosérum®) 3 à 4 fois par jour en utilisant une compresse propre à chaque œil. Ensuite, lui conseiller d'instiller 10 minutes plus tard un collyre antiallergique (Cromoptic®) 2 à 6 fois par jour, à intervalles réguliers.*

3. *Il est certain que l'eczéma de Mlle Sartier est dû aux produits utilisés en coiffure. Il s'agit de repérer le ou les produits employés au cours d'une journée pour identifier le ou les responsables de l'hypersensibilité. Les conseils sont de porter des gants en vinyle pour les soins, d'appliquer une crème protectrice et, si les démangeaisons sont importantes et en attendant alors une consultation médicale, lui délivrer de l'Apaisyl® gel.*

4. *Il s'agit d'une allergie aux pénicillines. Le patient doit demander au médecin de modifier son traitement d'antibiotique, de lui ajouter si besoin un antihistaminique ou un corticoïde et de faire apparaître cette allergie dans son dossier médical.*

5. *Les IgE sont spécifiques d'une allergie ou hypersensibilité de type I. Mme Clapert est allergique de façon modérée (classe 2 de 0,7 à 3,5/mL) mais significative aux poils d'animaux (chat, chien, hamster, lapin).*

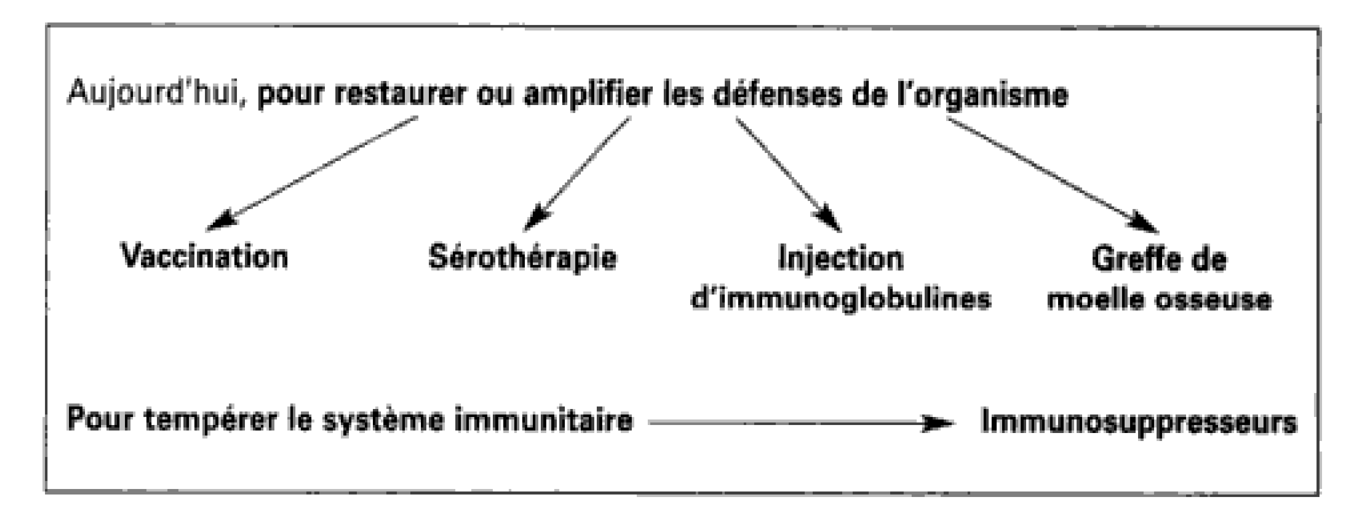
CHAPITRE 5

Applications médicales

Bien que le corps humain soit doté d'un système immunitaire performant, la vie quotidienne montre que certaines infections sont graves, voire mortelles. Il importe donc d'aider le système immunitaire lorsqu'il est inefficace ou défaillant.

Ces aides à la réponse immunitaire se sont développées à partir des progrès effectués par les chercheurs en microbiologie et en immunologie.

Fig. 12. **Aides à la réponse immunitaire.**



Vaccination

L'immunisation contre des maladies infectieuses représente l'une des grandes avancées de la médecine. Dans les pays développés, beaucoup de maladies épidémiques du passé sont aujourd'hui contrôlées, voire éliminées (variole), et de nouveaux vaccins sont attendus, par exemple contre le VIH. La biologie des vaccins modernes est actuellement ciblée non seulement sur les maladies infectieuses mais aussi sur les maladies auto-immunes et les maladies malignes.

Principe

***Introduire dans l'organisme un antigène* (bactérie, virus, molécule) *non pathogène* afin de provoquer une immunisation active, spécifique de l'antigène et durable. Cela provoque une réaction immunitaire avec, en premier lieu, une réponse primaire dont l'organisme gardera mémoire.**

Cette réaction primaire est :
- ***spécifique* par la formation d'anticorps ;**
- **lente à s'établir ou *retardée ;***
- ***durable* par la mise en place de la mémoire immunitaire.**

Par la suite, si le germe est de nouveau introduit dans l'organisme, il se développera une réponse secondaire :
- ***rapide* à se mettre en place ;**
- ***plus intense ;***
- ***protectrice* visant à empêcher le développement de la maladie infectieuse concernée.**

Types de vaccin

Le vaccin doit conserver un pouvoir antigénique suffisant pour susciter des réactions immunitaires, formation d'anticorps et mise en alerte des lymphocytes T, mais il doit être dénué d'un pouvoir infectieux ou toxique. On distingue :

▸ Vaccins à micro-organismes tués

Ils sont obtenus par des techniques variables selon les agents pathogènes, comme la chaleur, les radiations UV, le formaldéhyde ou la dessiccation. Ce sont des *vaccins immunisants sans risque.*

▸ Vaccins vivants inactivés

L'objectif de l'atténuation est de produire un organisme modifié qui mime le comportement du microbe sans entraîner de pathologie. L'immunité conférée par ces vaccins est supérieure à celle qui est apportée par les vaccins tués, car la réponse immunitaire prend sa place au site de l'infection naturelle. On obtient une atténuation en laboratoire par repiquages successifs sur des milieux spécifiques.

▸ Fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales

Ce sont des vaccins dits « acellulaires » ne contenant plus de germes entiers mais seulement un ou plusieurs antigènes de ces germes. Ces vaccins sont mieux tolérés que les vaccins cellulaires mais seraient un peu moins efficaces.

Les anatoxines, rendues atoxiques tout en gardant leur pouvoir immunogène, font partie de ce groupe. Les exotoxines diphtériques et tétaniques seront détoxifiées par un traitement au formol.

Effets secondaires

- Des réactions locales, immédiates ou tardives, de type nodules, adénite.
- Des réactions générales, syndrome fébrile avec céphalées, des troubles neurologiques (convulsions, paralysies), des atteintes articulaires.

Contre-indications

- En cas de fièvre ou état infectieux.
- Les vaccins vivants atténués chez la femme enceinte.
- En cas de déficit congénital ou acquis de la fonction immunitaire.
- Prudence sur des terrains allergiques.

	Vaccin antibactérien	Vaccin antiviral
Vaccins vivants atténués	Tuberculose : Monovax*, Vaccin BCG Pasteur*	Poliomyélite (vaccin oral) Rougeole : Rouvax* Oreillons : ROR* Fièvre jaune : Stamaril Varicelle : Varivax*, Varilrix* Rubéole : Rudivax*
Vaccins tués ou inactivés	Choléra : Cholérique Pasteur* Coqueluche :	Grippe : Mutagrip*, Fluarix*, Influvac*® Rage : vaccin rabique Pasteur* Poliomyélite (injectable) : Imovax* Hépatite A : Avaxim®, Havrix*
Fractions cellulaires ou molécules vaccinantes	Tétanos : Vaccin tétanique Pasteur* Diphtérie : Revaxis* Coqueluche : Tétravac*, Repevax* Typhoïde : Typhérix* Méningite : Méningococcique* Infections à *Haemophilus* : Pneumocoque : Prevenar*	Hépatite B : Engerix B*, GenHevac B*

Tab. 18. **Classification des vaccins.**

Calendrier vaccinal en France en 2007

Âge	Vaccins
Dès le 1er mois	Tuberculose : vaccination obligatoire pour les enfants accueillis en collectivité
À partir de 2 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite : vaccinations obligatoires Infections à *Haemophilus influenzae B* : trois injections à un mois d'intervalle Hépatite B : deux injections à un mois d'intervalle Pneumocoque : deux injections à un an d'intervalle
À partir de 12 mois	Rougeole, oreillons, rubéole
16-18 mois	Diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite et infections à *Haemophilus B* : premier rappel Hépatite B : troisième injection
Entre 3 et 6 ans	Rougeole, oreillons, rubéole : deuxième dose
À 6 ans	Diphtérie, tétanos, poliomyélite : deuxième rappel

Âge	Vaccins
11-13 ans	Diphtérie, tétanos, poliomyélite : troisième rappel Coqueluche : deuxième rappel Rougeole, oreillons, rubéole : rattrapage Hépatite B : rattrapage Épreuve tuberculinique
16-18 ans	Diphtérie, tétanos, poliomyélite : quatrième rappel Rubéole : pour les jeunes femmes non vaccinées
À partir de 18 ans	Tétanos, poliomyélite : rappel tous les dix ans Rubéole : pour les jeunes femmes non vaccinées, en âge de procréer
À partir de 65 ans	Grippe : tous les ans (car le virus subit des mutations)

Sérothérapie

Principe

Injecter des anticorps ou immunoglobulines **sériques provenant d'un autre organisme immunisé activement. C'est une immunothérapie acquise** ***passivement.***

La sérothérapie apporte au moment opportun les éléments de défense dont le sujet a besoin, sans tenir compte du délai nécessaire pour l'apparition d'une réponse immunitaire efficace. L'effet d'une sérothérapie est bref car les IgG ont une demi-vie d'environ trois semaines. On estime qu'une sérothérapie est efficace pendant quinze jours.

Les anticorps transmis sont très efficaces dans les pathologies dues à une exotoxine comme la diphtérie ou le tétanos.

Principaux produits utilisés

On a longtemps utilisé des sérums animaux, mais ils peuvent induire des manifestations d'hypersensibilité en réponse à l'introduction de protéines étrangères ; on leur préfère des *gammaglobulines humaines spécifiques.*

On distingue :

- **les gammaglobulines standard ou polyvalentes provenant d'un groupe de donneurs. Elles sont riches en anticorps variés, spécifiques et administrées en intramusculaire** ;
- **les gammaglobulines spécifiques provenant de donneurs spécialement immunisés. Elles sont riches en anticorps d'une seule spécificité, par exemple les immunoglobulines antirhésus.**

Les gammaglobulines sont indiquées :

- à titre *préventif* dans les maladies virales pour des collectivités exposées, chez les immunodéprimés (transplantés, leucémiques, sous corticothérapie) et dans les maladies microbiennes en prévention du tétanos ou de la diphtérie ;
- à titre *curatif* dans les infections dues au virus herpès de la varicelle-zona, au virus de l'hépatite B, suite à une morsure de serpent, de scorpion ou dans les infections banales récidivantes pulmonaires ou ORL ;
- à titre *substitutif* dans les déficits immunitaires (agammaglobulinémies ou hypogammaglobulinémies) ou dans des maladies auto-immunes comme le purpura thrombopénique.

Greffes et transplantations d'organes

La première transplantation d'organe a eu lieu en 1955 : un rein transplanté entre des jumeaux vrais montra qu'une transplantation était possible dès lors qu'il n'y avait aucune différence immunologique entre le donneur et le receveur.

Jusqu'en 1983, l'absence d'immunosuppresseurs ne permettait pas l'allogreffe, mais l'apparition à cette date de la ciclosporine a permis un développement important des transplantations. Peu à peu, d'autres molécules immunosuppressives sont apparues sur le marché et le nombre de transplantations d'organes ou de greffes de tissus augmente avec, toutefois, la limite des greffons disponibles qui, chaque année, sont en nombre insuffisant.

Différents types de greffe

Les greffons sont des *organes* comme le cœur, le foie, le rein, le pancréas, le poumon ou l'intestin ou des *tissus* comme la cornée, les os, les tendons, les ligaments, la peau, les valves cardiaques, les vaisseaux ou les *cellules souches hématopoïétiques* comme les cellules du sang ou la moelle osseuse. On distingue :

Types de greffe	Donneur et receveur
Autogreffe	Le même individu
Isogreffe	De constitution génétique identique (jumeaux monozygotes)
Allogreffe	De la même espèce mais génétiquement différents
Xénogreffe	D'espèces différentes (ex. : greffe de tissu de porc à l'homme)

Tab. 19. **Les différents types de greffe.**

Réponse immunitaire lors d'une greffe

Qu'il s'agisse d'une greffe d'organe ou de tissus, les problèmes immunologiques engendrés dépendent des relations immunogénétiques entre le donneur et le receveur.

La réaction de rejet apparaît comme une réaction immunitaire principalement à *médiation cellulaire*. La réaction peut se produire dans le sens greffé-greffon ou, inversement, dans le sens greffon-greffé. Ce dernier cas, plus rare, est la réaction du greffon contre l'hôte appelé « GVH » (*graft versus host*). On l'observe lors de greffes de moelle osseuse allogéniques ou de greffes de peau.

▸ Étapes du développement de la réaction immunitaire

- La présentation de l'antigène est le fait des macrophages du transplanté qui phagocytent les cellules du greffon et expriment les molécules de classe I du CMH du donneur à la surface de ces macrophages.
- Les cellules T du receveur jouent un rôle essentiel dans l'induction d'un rejet de greffe. Les LT Helper ou LT CD4 du receveur sont stimulés par les déterminants antigéniques exprimés sur les macrophages (phase de reconnaissance) ; ils prolifèrent et induisent l'activation des cellules T cytotoxiques, les T CD8, qui détruisent spécifiquement le greffon. Les cellules cytotoxiques reconnaissent spécifiquement les alloantigènes de classe I du CMH.
- La sécrétion de lymphokines (interleukines IL-2, IL-4, IL-5 et interférons) régule et amplifie la réaction.
- La réaction de rejet s'accompagne d'une réaction inflammatoire locale provoquée par l'afflux de phagocytes (macrophages et polynucléaires neutrophiles)

▸ Rejet de greffe

Rejet suraigu	Forme la plus dramatique mais exceptionnelle, survenant dans les minutes qui suivent la transplantation. Ce rejet est dû à la présence chez le receveur d'anticorps préformés dirigés contre des antigènes des systèmes CMH ou ABO du donneur
Rejet précoce aigu	Survient jusqu'à dix jours après la transplantation. Il est caractérisé par une infiltration cellulaire dense du greffon. C'est une attaque des cellules du donneur par les lymphocytes T CD8 du receveur
Rejet tardif aigu	Se produit à partir du onzième jour de greffe chez des patients immunodéprimés par la prednisone et l'azathioprine. Il se forme des dépôts d'immunoglobulines sur les parois vasculaires conduisant à une obstruction rénale aiguë
Rejet chronique ou tardif	Survient des mois ou des années après la transplantation. Il exprime la détérioration fonctionnelle terminale du greffon, évoluant de longue date En cas d'échec du traitement immunosuppresseur approprié, le rejet chronique aboutit inexorablement à la retransplantation de l'organe défaillant

Tab. 20. **Les différentes formes de rejet de greffe.**

Conditions de réussite d'une greffe

> **Les conditions de réussite d'une greffe reposent sur la *compatibilité de système ABO* (antigènes A et B) et *de système CMH* (antigènes de classe I et de classe II) entre le donneur et le receveur.**

- Dans le *système ABO*, les antigènes de groupes sanguins érythrocytaires sont de puissants antigènes de transplantation. Du fait de l'existence d'anticorps naturels anti-A ou anti-B, quand l'antigène correspondant est absent, une transplantation

intergroupe sanguin est vigoureusement rejetée par un mécanisme d'immunité humorale. Ainsi, la compatibilité dans le système ABO doit être rigoureusement respectée pour toute transplantation d'organe. Dans le cas des greffes de cellules souches, la compatibilité érythrocytaire ABO-rhésus n'est pas indispensable.

- Pour le *système CMH*, en cas de greffe d'organe, il faut que *l'histocompatibilité entre le donneur et le receveur soit respectée au maximum*. Il apparaît que les deux antigènes les plus importants sont HLA-B et HLA-DR, pour lesquels il faut une bonne compatibilité donneur-receveur. De plus, il faut vérifier que le *receveur ne possède pas d'anticorps préformés* (par l'épreuve du cross-match qui consiste à mettre en présence les lymphocytes du donneur et le sérum du receveur).

Pour l'instant, il n'existe pas de banques de stockage d'organes, mais les cellules de la moelle osseuse peuvent rester viables, même après congélation et décongélation. Par ailleurs, on peut s'adresser à des donneurs d'organes vivants (pour le rein), ce qui présente toutefois des problèmes éthiques.

Toute greffe d'organe ou de tissu s'accompagne d'un *traitement immunosuppresseur* qui intervient de façon non spécifique sur les réponses immunitaires (sauf dans le cas des jumeaux homozygotes, génétiquement identiques).

Étude des traitements immunosuppresseurs

▸ Objectif des traitements

Ils ont pour objectif de bloquer préventivement et temporairement les mécanismes immunitaires. Ces traitements sont obligatoires pour induire une tolérance prolongée d'un organe ou d'un tissu ; en transplantation d'organe, l'immunosuppression est maintenue aussi longtemps que le greffon est fonctionnel.

Le bon traitement immunosuppresseur est celui qui permet la meilleure tolérance immunologique avec le moins d'effets secondaires.

En pratique, et quel que soit l'organe transplanté, les doses utilisées devront équilibrer les risques de rejet (doses pas trop faibles) et les risques d'infection ou de toxicité (doses pas trop fortes). Les complications infectieuses représentent la principale cause de morbidité chez les greffés. Le traitement est toujours basé sur une *association d'immunosuppresseurs* qui, par un effet additif, quelquefois synergique, permet une diminution des posologies de chaque immunosuppresseur utilisé. Dans l'induction du traitement, les doses prescrites seront toujours élevées pour éviter la phase de rejet aigu.

▸ Médicaments actuellement à disposition

Inhibiteurs de la synthèse de cytokines	Ciclosporine, tacrolimus = FK506, sirolimus
Inhibiteurs de la synthèse d'ADN	Azathioprine et mycophénolate mofétil
Glucocorticoïdes	Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone
Anticorps antilymphocytaires	AC polyclonaux et monoclonaux
Alkylants	Cyclophosphamide

Tab. 21. **Médicaments immunosuppresseurs.**

- La *ciclosporine* (Sandimmun®, Néoral®), apparue en 1983, a apporté une amélioration spectaculaire dans la survie des greffons (surtout le cœur, le foie et le pancréas). C'est un polypeptide agissant par inhibition de la sécrétion de diverses cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IFNγ,, par les lymphocytes T CD4. La ciclosporine agit sur les LT au repos et elle ne peut bloquer les étapes de prolifération et de maturation après leur initiation sous l'effet de l'IL-2. C'est la raison pour laquelle la ciclosporine tient une place dans la prophylaxie. Son action est réversible à l'arrêt du traitement et son principal effet secondaire est une néphrotoxicité.
- Le *FK506* (Prograf®) est un macrolide lactone très puissant agissant sur les LT4 et les LT, aux caractéristiques (pharmacocinétique, effets II) très proches de celles de la ciclosporine.
- Le *sirolimus* (Rapamune®), plus récent, inhibe la synthèse d'IL-2 par une action sur la kinase mTOR, enzyme indispensable à la progression du cycle cellulaire des LT. C'est un immunosuppresseur très intéressant pour les greffes de rein car il est plutôt moins néphrotoxique.
- Les *inhibiteurs de la synthèse d'ADN* (azathioprine, Imurel®, mycophénolate mofétil, Cellcept®) et les *agents alkylants* (Endoxan®) se substituent aux composants normaux dans les molécules d'ADN et d'ARN, inhibant la prolifération des lignées lymphocytaires.
- Les *glucocorticoïdes* (Cortancyl®, Médrol®) exercent leur action immunosuppressive sur les macrophages, en les empêchant de jouer leur rôle de CPA, et sur les lymphocytes T en provoquant une lymphopénie. De plus, leur action anti-inflammatoire est intéressante dans le traitement de la crise de rejet aigu.
- Les *anticorps antilymphocytaires* sont des anticorps d'origine animale, souvent modifiés par génie génétique pour diminuer leur pouvoir immunogène propre. Ils sont obtenus à partir d'animaux immunisés avec des lymphocytes humains. Ils sont dirigés contre un ou plusieurs antigènes de surface des lymphocytes et neutralisent les LT et les LB. Les lymphocytes seront ensuite détruits par phagocytose ou par cytolyse.

On distingue :

- les *AC polyclonaux* à spécificité large ou sérum antilymphocytaire SAL, par exemple Thymoglobuline, Ig obtenue à partir de sérum de lapin ;
- les *AC monoclonaux* à spécificité étroite, par exemple Orthoclone OKJT3 (muromonab-CD3), AC monoclonal murin dirigé contre l'antigène CD3 des lymphocytes T humains et indiqué dans le rejet aigu de greffes rénales, hépatiques ou cardiaques.

▸ Protocoles immunosuppresseurs

La conduite du traitement est propre à l'organe transplanté. En règle générale, le greffé suivra une *trithérapie* dans les premiers mois de traitement.

La trithérapie est constituée d'un :
- **immunosuppresseur majeur (ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus)** ;
- **glucocorticoïde ;**
- **second immunosuppresseur de mécanisme d'action différent (azathioprine ou mycophénolate mofétil).**

Après quelques mois ou quelques années, une bithérapie sera envisagée puis, au long cours, on diminuera les posologies de glucocorticoïdes, responsables en utilisation prolongée d'ostéoporose.

- La *vaccination* permet d'acquérir une immunité spécifique artificielle vis-à-vis d'un antigène. Elle consiste à introduire dans l'organisme un antigène non pathogène afin de provoquer une immunisation active, spécifique et durable. C'est une méthode préventive.
- Les *vaccins* sont à micro-organismes tués, vivants atténués ou des fractions antigéniques.
- La *sérothérapie* permet une immunité acquise passivement, immédiate, de courte durée, en injectant des anticorps au moment opportun. C'est une méthode plutôt curative.
- Les conditions de réussite des *greffes et transplantations* d'organes reposent sur la compatibilité de système ABO et CMH entre le donneur et le receveur. Toute greffe d'organe ou de tissu s'accompagne d'un *traitement immunosuppresseur* qui bloque, préventivement, les mécanismes immunitaires (ciclosporine, sirolimus, azathioprine).

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Cochez la ou les bonnes réponses.**

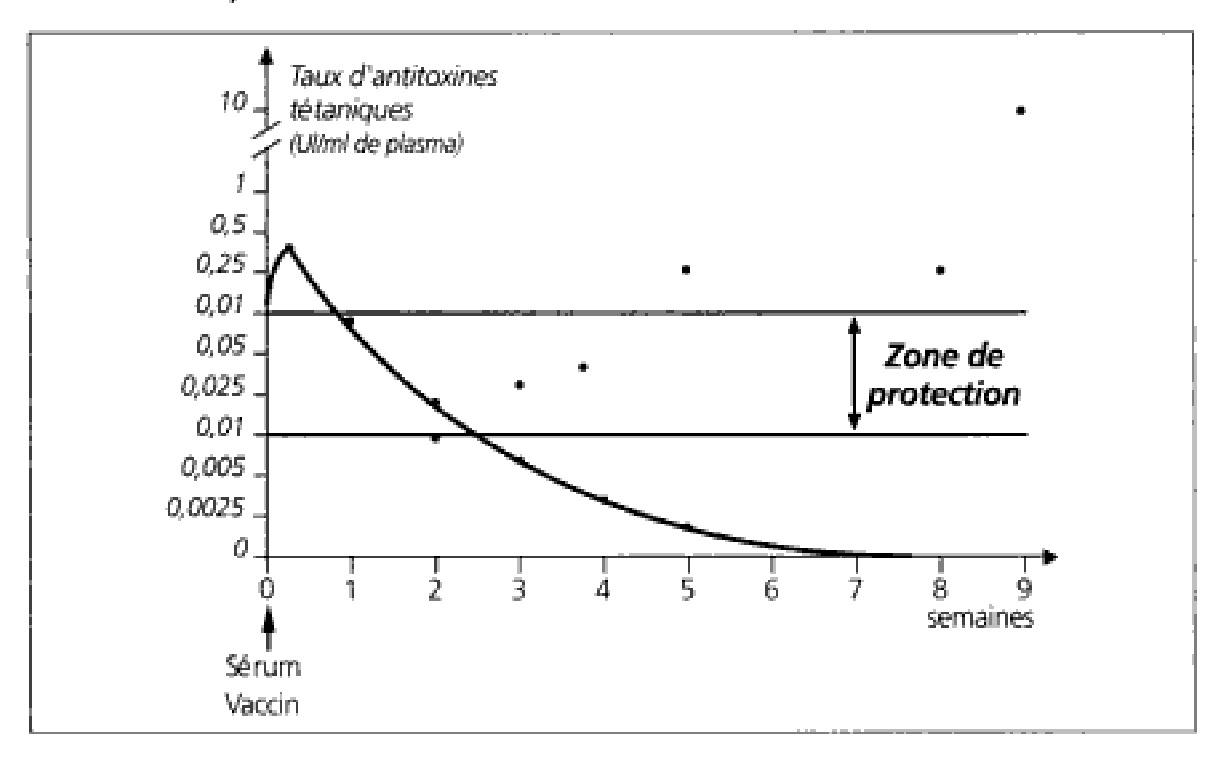
   Au cours d'une vaccination :
   a) on injecte des anticorps ;
   b) on injecte des antigènes ;
   c) on inhibe les défenses immunitaires ;
   d) on induit une immunité passive ;
   e) la vaccination est une forme provoquée d'immunité à médiation humorale.

   Réponses primaire et secondaire lors d'une vaccination :
   a) lors de la réponse primaire, les IgG apparaissent dès le jour de la vaccination ;
   b) au cours de la réponse primaire, les antigènes libres ont disparu en cinq jours ;
   c) au cours de la réponse primaire, les IgM sont majoritaires ;
   d) au cours de la réponse secondaire, les complexes antigène-anticorps apparaissent dès l'injection.

   Lors d'une sérothérapie :
   a) on injecte des anticorps ;
   b) on injecte des antigènes ;
   c) on obtient une protection de courte durée ;
   d) les sérums utilisés sont toujours d'origine animale.

2. **La sérovaccination antitétanique : une personne, n'ayant pas subi de rappel antitétanique depuis vingt ans, se blesse profondément au pied. Le médecin effectue une sérovaccination. Par la suite, le médecin fera deux autres injections de vaccin antitétanique. Le graphe ci-dessous permet de suivre le taux d'anticorps antitétaniques chez le blessé ; les anticorps sériques et vaccinaux sont représentés séparément.**
   a) Que contiennent sérum et vaccin ?

b) Comparez l'action du sérum et du vaccin dans la prévention du tétanos.
c) Quel est l'intérêt d'associer les deux ?
d) Avant d'injecter le sérum, on demande au blessé s'il a déjà reçu d'autres sérums. Pourquoi ?



3. Des greffes de peau sont réalisées chez des souris selon les modalités suivantes figurant dans le tableau ci-dessous.

Les souris A, B, R, N° ne sont pas apparentés. Les souris A, B, R, possèdent un thymus, alors que les souris N° en sont dépourvues dès la naissance.

a) En utilisant ces résultats, dites pourquoi le rejet de greffe révèle à la fois la spécificité de la réponse immunitaire et l'existence d'une mémoire.
b) Quelles sont les cellules responsables ?

Donneurs	Lots receveurs		
Souris **A**	***Expérience 1*** Souris R Greffon A1		Rejet greffon A1 Cicatrice A1
	Expérience 2 Souris R (expérience 1) Geffon A1 Greffon A2	Rejet greffon A2 Cicatrices A1 + A2	
Souris **B**	***Expérience 3*** Souris R (expérience 1) Geffon A1 Greffon B		Rejet greffon B Cicatrices A1 + B
	Expérience 4 Souris N° Greffon B		Pas de rejet
	1er jour Greffe	6e jour après greffe	11e jour après greffe

4. **Parmi les vaccins suivant, dites s'il s'agit d'un vaccin à virus vivant atténué, à bactéries vivantes atténuées ou fractions antigéniques acellulaires : vaccin antitétanique, vaccin antirubéoleux, vaccin contre l'hépatite B, vaccin antituberculeux (BCG). Donnez trois caractéristiques de la vaccination.**
5. **Donnez la définition des termes suivants : greffe autologue, allogénique, syngénique, xénogénique.**
6. **Citez les propriétés de l'immunité active, de l'immunité passive.**
7. **Précisez l'intérêt de la vaccination et de la sérothérapie en indiquant dans chacun des cas les substances qui sont utilisées.**
8. **Citez trois types de vaccin et illustrez par un exemple chacun de ces types.**
9. **Précisez ce qu'est un vaccin vivant.**

Réponses

1. *Vaccination : b) et e). Réponses primaire et secondaire : b), c) et d). Sérothérapie : a) et c).*
2. *Sérovaccination antitétanique.*
   a) *Le sérum contient des anticorps antitétaniques ; le vaccin des toxines tétaniques atténuées ou anatoxines.*
   b) *Le sérum apporte une protection immédiate et un renforcement des défenses immunitaires dès l'injection (ces anticorps ont une courte durée de vie) tandis que le vaccin suscite la formation d'anticorps par l'organisme lui-même dans un délai de quelques jours.*
   c) *L'association du sérum et du vaccin permet une protection efficace dès l'injection et sur une longue durée.*
   d) *Pour évaluer les risques d'accidents allergiques.*
3. *Greffes de peau.*
   a) *Lorsque la souris R reçoit un greffon de A, il y a rejet du greffon (expérience 1) car celui-ci est reconnu comme un élément du non-soi. Si la souris receveuse reçoit un deuxième greffon de A (expérience 2), il y a également rejet mais le rejet est plus rapide que le rejet de A1. Cette expérience montre qu'il existe des cellules mémoires qui restent dans l'organisme après le premier rejet de A1 et qui réagissent plus rapidement si un greffon identique est greffé (A2). La même expérience avec le greffon A1 puis un greffon de la souris B donne des résultats différents : le greffon est rejeté mais au bout de onze jours, comme pour A1.*
   b) *Cela montre que les cellules mémoires, qui se sont formées lors du rejet de A1, ne reconnaissent pas le greffon B. Il y a donc une spécificité de la réponse immunitaire.*
4. *Vaccins : antitétanique et hépatite B : fractions antigéniques ; antirubéoleux : vaccin à virus vivant atténué ; antituberculeux : vaccin vivant atténué. Caractéristiques de la vaccination : immunité acquise artificiellement, réponse retardée, durable.*
5. *Greffe autologue : donneur et receveur sont le même individu ; allogreffe : donneur et receveur sont de la même espèce ; isogreffe ou greffe syngénique isogreffe : donneur et receveur sont génétiquement identiques ; xénogreffe : donneur et receveur sont d'espèces différentes.*

6. *Immunité active : l'organisme fabrique ses propres anticorps, immunité spécifique, durable et retardée. Immunité passive : l'organisme reçoit des anticorps, immunité spécifique, immédiate de courte durée.*

7. *Vaccination : intérêt préventif par injection d'antigènes dénués de pouvoir pathogène. Sérothérapie : intérêt curatif par injection d'anticorps spécifiques.*

8. *Vaccin vivant atténué : BCG, ROR, etc. ; vaccin inactivé : antigrippal, antihépatite A ; fractions antigéniques : antitétanique, antidiphtérique.*

9. *Vaccin à partir de bactérie ou de virus vivant mais sans pouvoir de multiplication. Il y a perte du pouvoir pathogène avec le maintien du pouvoir immunogène, c'est-à-dire déclenchement de la réaction immunitaire.*

CAS DE COMPTOIR

Questions

1. **Une jeune femme vous interroge : « Je ne suis pas à jour dans mes vaccins et je ne sais plus si je suis vaccinée contre la rubéole. Que dois-je faire ? »**

2. **Mme Gretois vous présente l'ordonnance suivante :**
   - Sérologie de la rubéole : IgG = 80 UI/mL (Immunoenzymologie Vidas)
     Seuil d'immunité : 30 UI/mL.

   Elle vous demande ce que signifie le terme « sérologie » ?

3. **« Je suis enceinte. Puis-je, cette année, me faire vacciner contre la grippe ? »**

4. **M. Nartier vous dit attendre que l'épidémie démarre pour se faire vacciner contre la grippe. Quelle est votre réaction ?**

5. **Soit l'ordonnance suivante :**
   - gamma tétanos 250 UI, 1 ampoule injectable par voie IM, 2 mL ;
   - vaccin tétanique Pasteur.

   Justifiez la nécessité de ces deux produits pour un patient qui présente une plaie douteuse.

6. **Un couple vous demande votre avis pour connaître les chances de trouver un donneur compatible avec son fils Grégoire qui pourrait bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour soigner sa leucémie.**

7. **Voici une prescription immunosuppressive :**
   - Néoral®, 10 mg/kg/jour en 2 prises ;
   - Imurel®, 2 mg/kg/jour en 2 prises.

   a) Quels sont les conseils qui doivent être donnés au malade ?
   b) Est-il possible de vacciner ce malade contre la poliomyélite ?
   c) Le malade doit suivre sa créatininémie, pourquoi ?

Réponses

1. *Il faut effectuer une sérologie afin de voir si cette jeune femme possède des anticorps antirubéoleux. Si la sérologie est positive, cela signifie que soit elle a été vaccinée, soit*

elle a développé auparavant la rubéole. Dans ce dernier cas, il est inutile de la vacciner puisque le développement de la maladie est immunisant. Si la sérologie est négative, il est nécessaire de la vacciner en y associant une contraception durant quelques mois.

2. *Une sérologie est une recherche d'anticorps spécifiques d'une pathologie donnée, ici la rubéole. Dans le cas présent, la patiente présente un taux d'anticorps important permettant d'affirmer qu'elle est protégée contre le virus de la rubéole.*

3. *Oui. Il est recommandé aux femmes enceintes de se faire vacciner contre la grippe. Par précaution, il vaut mieux laisser passer le premier mois de grossesse. Les virus utilisés dans un vaccin antigrippal sont des virus tués ou inactivés, donc incapables de se reproduire. Ils sont sans danger pour les femmes enceintes.*

4. *Toute vaccination demande un délai de 15 à 20 jours pour être efficace ; il faut donc que M. Nartier se fasse vacciner sans attendre pour être immunisé au moment de l'épidémie.*

5. *Ce patient n'est pas à jour dans ses vaccins. Du fait de sa blessure, il risque le tétanos et le médecin lui prescrit d'abord une immunothérapie par des anticorps antitétaniques qui seront actifs immédiatement pour une durée d'environ 21 jours. Et, en complément, la vaccination qui prendra effet seulement dans 15 jours mais assurera à ce patient une immunité efficace pour plusieurs années.*

6. *Vous demandez si Grégoire a des frères et sœurs, car ce sont des personnes susceptibles de présenter des cartes d'identité immunologique (système CMH) et une compatibilité de groupes sanguins les plus proches de celles de Grégoire (puisque la transmission des gènes responsables des marqueurs constituant notre identité biologique se fait par les parents).*

7. *Prescription immunosuppressive :*

a) ne pas prendre conjointement à la ciclosporine du millepertuis (induction enzymatique) ; éviter toute exposition au soleil (cancers cutanés) et les risques de problèmes infectieux ;

b) oui, mais seulement si on utilise le vaccin inactivé car tous les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués ;

c) en raison de la néphrotoxicité de la ciclosporine, la créatininémie est nécessaire pour évaluer le fonctionnement du glomérule rénal.

Microbiologie

CHAPITRE 1

Diversité du monde microbien, notions de taxinomie

Diversité du monde microbien

Les microbes ou micro-organismes sont unicellulaires (cellules eucaryotes ou procaryotes), voire « non » cellulaires. Leur taille variant du nanomètre (nm = 10^{-6} mm) pour les virus à 10^{-3} mm pour les bactéries et à 1 mm pour les protozoaires et algues unicellulaires, ils ne sont visibles qu'au microscope.

Différents micro-organismes

Structure cellulaire		Structure « non » cellulaire
Cellules *eucaryotes* (protistes supérieurs)	Cellules *procaryotes* (monères ou protistes inférieurs)	
• Protozoaires • Algues unicellulaires • Champignons unicellulaires ou mycètes	• Bactéries • Cyanobactéries • Archéobactéries	• Virus • Prions

Principales caractéristiques des différents micro-organismes

Micro-organismes	Caractéristiques
Protozoaire	• Eucaryote • Absence de paroi (proche des animaux) • Vacuoles pulsatiles ou contractiles • Mobile (pili, pseudopode) • Hétérotrophe • Reproduction sexuée ou asexuée
Algue unicellulaire	• Eucaryote • Proche des végétaux : présence de chloroplastes (photosynthèse) • Mobile (flagelles) • Reproduction sexuée ou asexuée

Micro-organismes	Caractéristiques
Mycète unicellulaire	• Eucaryote • Proche des champignons, paroi • Vacuole • Spore • Hétérotrophe • Reproduction sexuée ou asexuée
Bactérie	• 1 µm • Premiers êtres vivants de la planète • Procaryote • Sporulation possible • Autotrophe ou hétérotrophe • Reproduction asexuée (scissiparité)
Virus	• 0,1 µm • Un seul acide nucléique (matériel génétique entouré d'un « manteau »protéique) • Pas de reproduction autonome • Parasite obligatoire
Prion	• Découvert en 1982 • Agent infectieux protéique (*proteic virion*)

Cellule eucaryote, cellule procaryote

Depuis 1960, la distinction entre ces deux cellules se situe au niveau de la présence ou non d'un « vrai » noyau.


Fig. 1. **Cellule procaryote.**

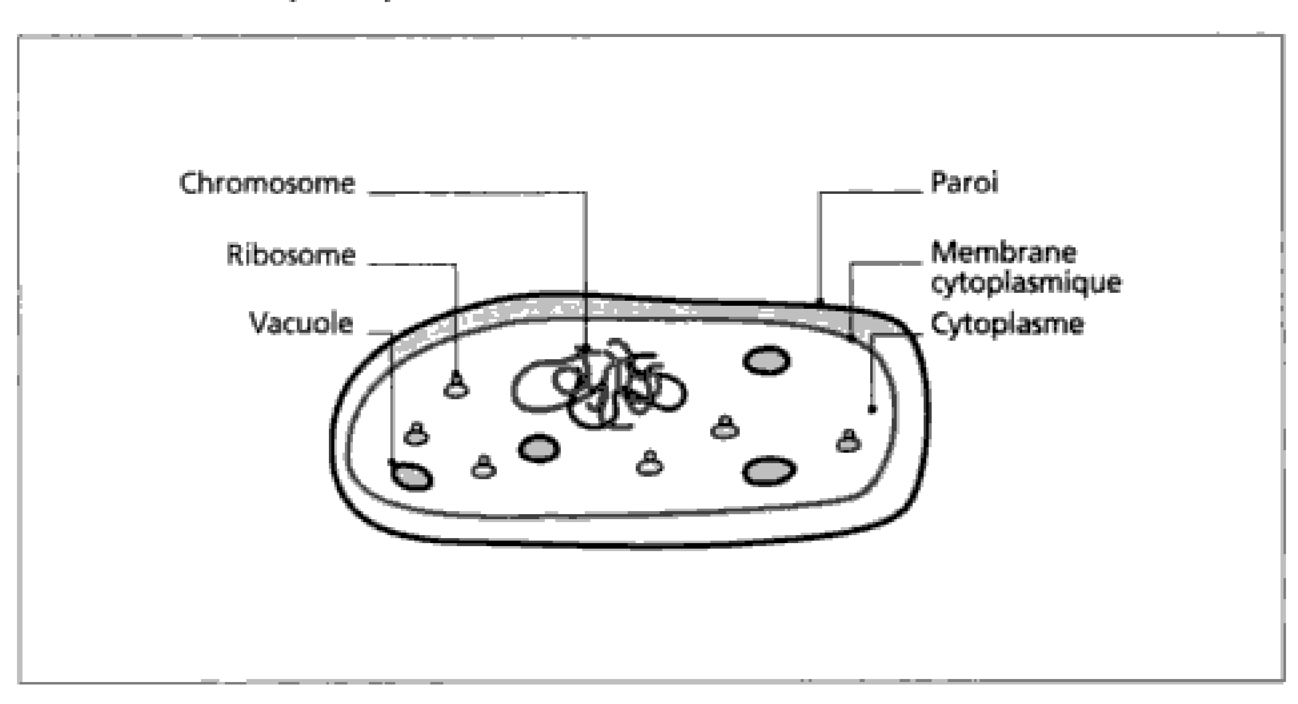
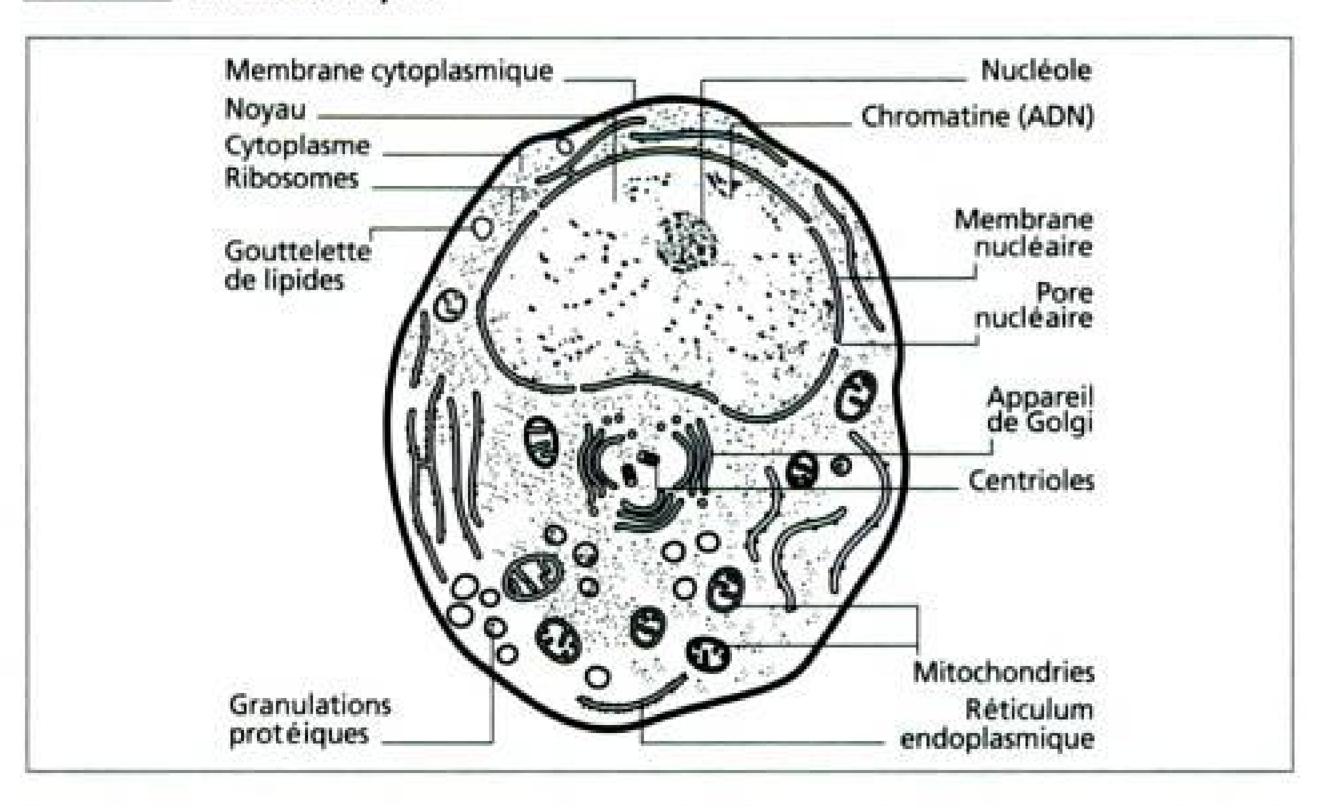


Fig. 2. **Cellule eucaryote.**



	Cellule procaryote	Cellule eucaryote
Taille	Petite : de 1 à 10 µm	Grande : de 10 à 100 µm
Noyau	L'ADN (environ 1 mm, colibacille) est organisé en un *chromosome* libre dans le cytoplasme, *cellule haploïde* (n chromosome) ; parfois présence de plasmide (fragments d'ADN)	• L'ADN (jusqu'à 1 m, leucocyte) est organisé en *2n chromosomes* (ou chromatine), *cellule diploïde* • Présence de nucléoles • Membrane nucléaire
Cytoplasme	Uniquement ribosomes et vacuoles	• Ribosomes • Réticulum endoplasmique • Mitochondries • Appareil de Golgi avec les centrioles • Vacuoles • Inclusions diverses : gouttelettes de lipides, granulations protéiques, etc.
Membrane cytoplasmique	Présence sur la membrane d'enzymes nécessaires à l'oxydation des molécules organiques (rôle des mitochondries de la cellule eucaryote)	Présente
Paroi	Composée de peptidoglycane (muréine)	• Absente chez les animaux • Chez les végétaux, paroi cellulosopectique

Tab. 1. **Tableau comparatif de la cellule procaryote et de la cellule aucaryote.**

Notions de taxinomie

Très rapidement, une nécessité s'est imposée : nommer toutes les espèces de manière standard afin qu'elles soient comprises sans risque d'erreur par tous les scientifiques lors de leurs discussions et leurs échanges. Les êtres vivants possèdent plusieurs noms en langage courant et cela dans toutes les langues.

Pour éviter les confusions, les scientifiques ont adopté la nomenclature latine binomiale inventée par le naturaliste Carl von Linné : *nom du genre commençant par une majuscule, suivi du nom de l'espèce commençant par une minuscule*. Les genres sont regroupés en une famille.

En microbiologie, le rang le plus important dans la hiérarchie taxinomique est l'*espèce* ; des espèces apparentées sont groupées en un *genre* ; l'espèce *Escherichia coli* appartient ainsi au genre *Escherichia*. Dans le langage courant, on désigne souvent une espèce par son nom français (staphylocoque doré) ou par le nom de son inventeur (*Clostridium tetani* ou bacille du tétanos ou bacille de Nicolaïer).

Les espèces peuvent être divisées en individu ou souche.

Exemple : la légionellose :

- En 2000, à l'hôpital Georges Pompidou à Paris, une épidémie nosocomiale est due à :
  Legionella *pneumophila* *« Paris »*
  ↑ ↑ ↑
  Genre Espèce Souche
- Durant l'hiver 2003-2004, dans le Nord, la souche *« Lens »* de *Legionella pneumophila* a provoqué dix-sept décès.

Les souches *« Paris »* et *« Lens »* diffèrent par une partie de leur génome.

Remarque : en virologie, on parle plus volontiers de « type » et de « sous-type ». Ainsi, le virus grippal appartient au genre *Influenza* (famille des Orthomyxoviridae). Il en existe trois types : A, B et C. Parmi les virus de type A, seuls trois sous-types sont connus chez l'homme : H1N1 (grippe espagnole en 1918 et grippe russe en 1979), H2N2 (grippe asiatique 1958) et H3N2 (grippe de Hong Kong en 1968).

Protozoaires bénéfiques

Il existe des protozoaires qui vivent en symbiose avec des bactéries et des algues dans l'intestin de certains animaux. Le rôle de ces protozoaires est de contrôler la population microbienne et d'assurer certaines parties du métabolisme gastrique de l'hôte.

Exemple : microflore intestinale des mammifères herbivores.

Protozoaires délétères

D'autres protozoaires parasitent l'organisme humain et sont pathogènes pour l'homme.

Exemples :

- *Entamoeba histolytica* (embranchement des Rhizopodes), responsable de la dysenterie amibienne ;
- *Trypanosoma gambiense* (embranchement des Flagellés), responsable de la maladie du sommeil ;
- *Toxoplasma gundii*, responsable de la toxoplasmose ;
- Les plasmodiums (embranchement des Sporozoaires), responsables du paludisme.

Algues bénéfiques

Il s'agit d'algues associées à des bactéries à la base de la chaîne alimentaire aquatique :

- dinoflagellés (phytoplancton) et algues vertes peuvent créer une symbiose avec des mycètes, les lichens par exemple, et des animaux comme les protozoaires, les anémones de mer, les coraux (ces derniers ne peuvent construire des récifs que si l'algue symbiotique est présente) ;
- diatomées (algues brun-jaune) : à leur mort, elles tombent dans le fond de la mer et forment alors des dépôts que l'homme utilise comme agent filtrant, matière isolante, produit anti-incendie, insecticide, etc. ;
- algues bioluminescentes (bleu-vert) utilisées en médecine pour marquer les cellules qui peuvent être ensuite visualisées au microscope ou ciblées en thérapie.

Algues néfastes

- Plusieurs espèces de dinoflagellés marins contiennent des toxines qui peuvent s'accumuler dans les fruits de mer ; si ces derniers sont consommés par l'homme, les toxines pourront provoquer une paralysie (la saxitoxine est à l'origine d'une paralysie – réversible après quelques heures – de la bouche, des lèvres et de la face).
- L'homme, en mangeant la chair de poissons contaminés par la ciguatoxine, peut souffrir de troubles gastriques, de lésions du système nerveux central et d'une insuffisance respiratoire.
- Certaines diatomées peuvent produire une substance qui s'accumule dans les moules ; l'homme en mangeant les moules se contamine et peut souffrir d'amnésie brève, mais cette substance peut aussi provoquer la mort.
- Dans l'eau contaminée par des déchets agricoles riches en nitrates, on peut observer le phénomène d'eutrophisation, caractérisé par la présence d'une population d'algues très importante et de bactéries vivant des substances produites par ces algues.

Prions

La découverte en 1982 des prions a ouvert la voie à une nouvelle branche de la microbiologie. Le prion, agent infectieux protéique (mot-valise formé à partir de l'anglais *proteic virion*), est une simple protéine, ordinairement présente sous sa forme normale à la surface des cellules nerveuses du cerveau (PrP). La forme anormale (PrPsc) et pathogène de cette protéine se communique de proche en proche et provoque, en se repliant, l'éclatement et la disparition des cellules nerveuses ; d'où la formation de trous donnant au cerveau l'aspect d'une éponge. Chez les bovins, il s'agit de la maladie est l'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine) ; chez l'homme, il s'agit de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

APPLICATIONS PRATIQUES

1. Qui suis-je ?

a) Je suis constituée d'une cellule procaryote et responsable de nombreuses maladies infectieuses ; je suis détruite par un antibiotique.

b) J'étudie les bactéries.

c) J'étudie les virus.

d) J'étudie les protozoaires.
e) J'étudie les champignons.

2. **Indiquez où se trouve le matériel génétique dans une cellule eucaryote, dans une cellule procaryote.**

3. **Indiquez l'élément cellulaire qui porte le matériel génétique.**

4. **Citez les protistes eucaryotes.**

5. **La flore commensale cutanée de l'homme est composée, entre autres, de *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. Indiquez ce que représente « *Staphylococcus* », « *aureus* » et « *epidermidis* ».**

6. **Classez les micro-organismes par taille croissante.**

7. **Vrai ou faux ?**
   a) Les protozoaires sont des protistes procaryotes.
   b) Les bactéries sont des protistes procaryotes.
   c) Les virus sont des protistes.
   d) Une cellule procaryote possède un noyau.
   e) Le cytoplasme d'une cellule eucaryote contient de nombreuses particules.
   f) La paroi est toujours présente dans une cellule procaryote.
   g) Une cellule eucaryote se reproduit par mitose.
   h) Les virus possèdent deux acides nucléiques et sont des parasites intracellulaires obligatoires.

8. **Complétez le tableau suivant :**

	Type de cellule	Acide nucléique	Type trophique	Taille
Algue unicellulaire				
Bactérie				
Champignon unicellulaire				
Protozoaire				
Virus				

■ *Réponses*

1. *Qui suis-je ? a) Bactérie. b) Bactériologie. c) Virologie. d) Parasitologie. e) Mycologie.*

2. *Dans une cellule eucaryote : au niveau du noyau ; dans une cellule procaryote : dans le cytoplasme.*

3. *ADN ou chromosome.*

4. *Protozoaires, algues unicellulaires, champignons unicellulaires.*

5. Staphylococcus *est le nom du genre.* Aureus *et* epidermidis *sont les noms de l'espèce.*

6. *Prion, virus, bactéries, protistes supérieurs.*

7. *Vrai ou faux : a) Faux. b) Vrai. c) Faux. d) Faux. e) Vrai. f) Vrai. g) Vrai. h). Faux.*

8. *Tableau complété :*

	Type de cellule	Acide nucléique	Type trophique	Taille
Algue unicellulaire	Eucaryote	ADN, ARN	Autotrophe (photosynthèse)	1 mm
Bactérie	Procaryote	ADN, ARN	Autotrophe ou hétérotrophe	1 µm
Champignon unicellulaire	Eucaryote	ADN, ARN	Hétérotrophe	1 mm
Protozoaire	Eucaryote	ADN, ARN	Hétérotrophe	1 mm
Virus	Non cellulaire	ADN ou ARN	Pas de type trophique	0,1 µm

CAS DE COMPTOIR

■ *Question*

1. **Martine Y, lors de son achat d'Activir®, vous demande la signification exacte de HSV1 et HSV2.**

■ *Réponse*

1. *HSV signifie Herpes simplex virus (« Herpes » est le genre, « simplex » est l'espèce) ; 1 et 2 représentent les types (1 pour le type responsable de l'herpès labial et 2 pour l'herpès génital).*

CHAPITRE 2

Bactéries

CAS DE COMPTOIR

■ *Question*

2. Rose X. présente des infections urinaires à répétition. Son médecin lui établit la prescription suivante :

- Noroxine®
- ECBU
- Antibiogramme

Pouvez-vous l'expliquer ?

■ *Réponse*

2. ***Noroxine®*** *: antibiotique indiqué contre les infections urinaires d'origine bactérienne.*

   ECBU *: examen cytobactériologique des urines permettant d'identifier la ou les bactéries responsables de l'infection urinaire.*

   Précisez à Rose X. que, afin d'être sûr que les bactéries retrouvées proviennent de son infection et non de sa flore commensale, elle devra recueillir son urine, après une toilette soignée et après avoir éliminé le premier jet, dans un flacon stérile.

   Antibiogramme *: une fois la ou les bactéries responsables identifiées, un antibiogramme, c'est-à-dire la recherche du ou des antibiotiques actifs sur la ou les bactéries, sera mis en route.*

Démarche du bactériologiste

L'examen au microscope des bactéries (taille moyenne de 1 µm) est pratiqué, d'une part, à l'état frais (morphologie de la bactérie, +/- mobilité, +/- capsule) et, d'autre part, sur une préparation fixée et après coloration de Gram (Gram+ ou Gram-, morphologie).

À partir d'un fragment de prélèvement, le bactériologiste fait ensuite un isolement sur une boîte de Petri contenant un milieu nutritif gélosé.

Après 24 heures d'étuve, ces bactéries se sont multipliées et ont formé, sur la gélose, des colonies bactériennes visibles à l'œil nu (0,5 à 5 mm de diamètre).

À partir de ces colonies bactériennes isolées (elles contiennent environ 100 millions de germes chacune), l'identification (morphologie, coloration, caractères biochimiques) et l'antibiogramme sont pratiqués.

Coloration de Gram

À l'exception des mycobactéries (bacille tuberculeux, bacille lépreux, etc.), du tréponème pâle (syphilis) et des spirochètes, toutes les bactéries pathogènes peuvent être colorées par la méthode de Gram.

En 1884, le bactériologiste danois Hans Gram colore avec du violet de gentiane une préparation contenant des bactéries. Il traite la préparation avec une solution diluée contenant de l'iode (colorant de Gram) ; elle prend une couleur violet-bleu-noir. Ensuite, il lave la préparation avec de l'alcool.

Certaines des bactéries présentes dans la préparation perdent aussitôt la coloration bleu noir : elles sont dites « Gram négatif » ; ces bactéries contiennent peu de peptidoglycane (10 % du poids sec de la paroi) mais les nombreux lipides présents laissent passer l'alcool qui dissoudra les colorants contenus dans le cytoplasme.

D'autres bactéries conservent la couleur : elles sont dites « Gram positif ». Leur paroi, du fait de l'importance du peptidoglycane (90 % du poids sec de la paroi), s'oppose à la pénétration de l'alcool.

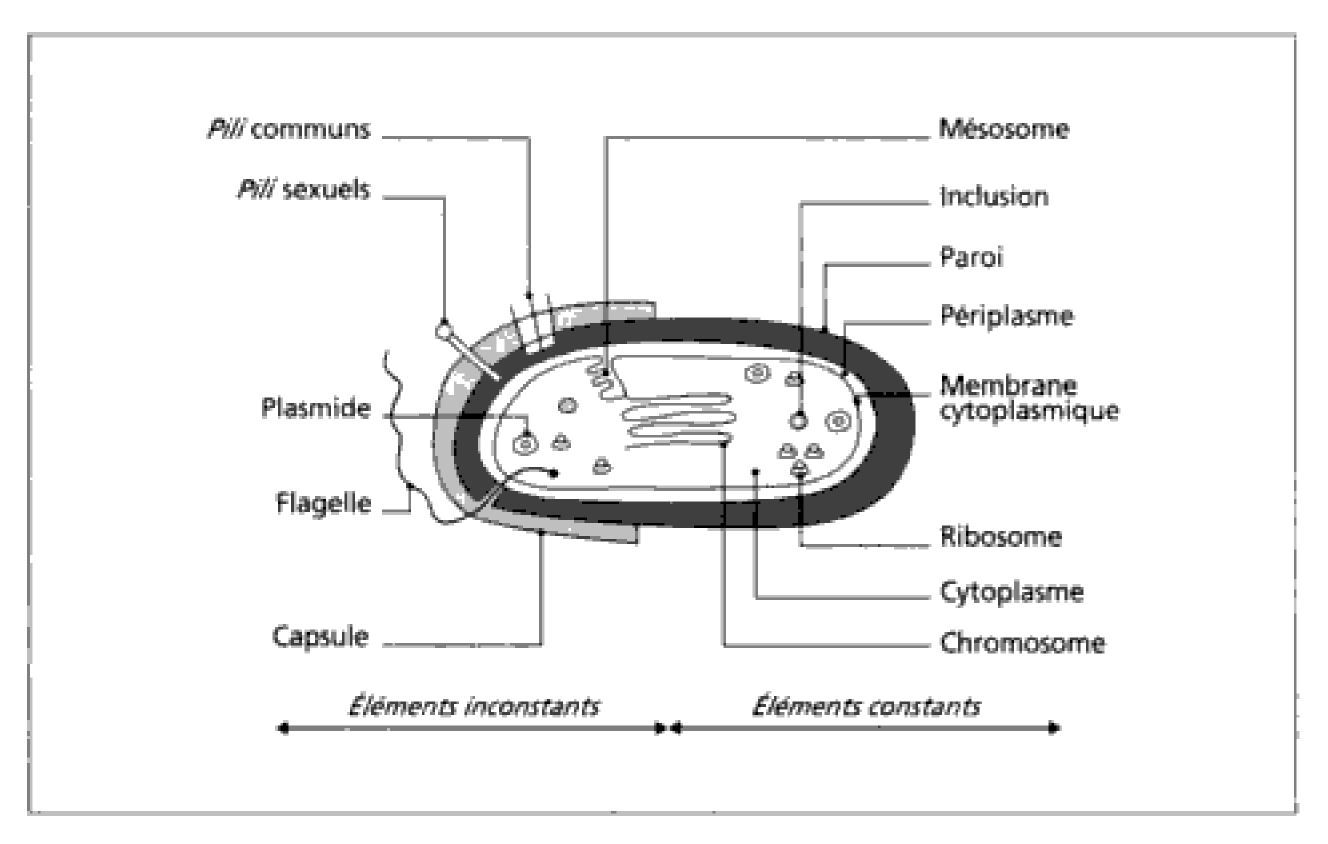
Pour visualiser les bactéries à Gram négatif (qui sont incolores), on soumet la préparation à un deuxième colorant : la fuschine qui colore ces bactéries en rose.

Les bactéries Gram+ sont violettes et les bactéries Gram– sont roses.

Morphologie et structure des bactéries

Une bactérie, organisme unicellulaire (cellule *procaryote*), peut se schématiser de la façon suivante (fig. 3.)

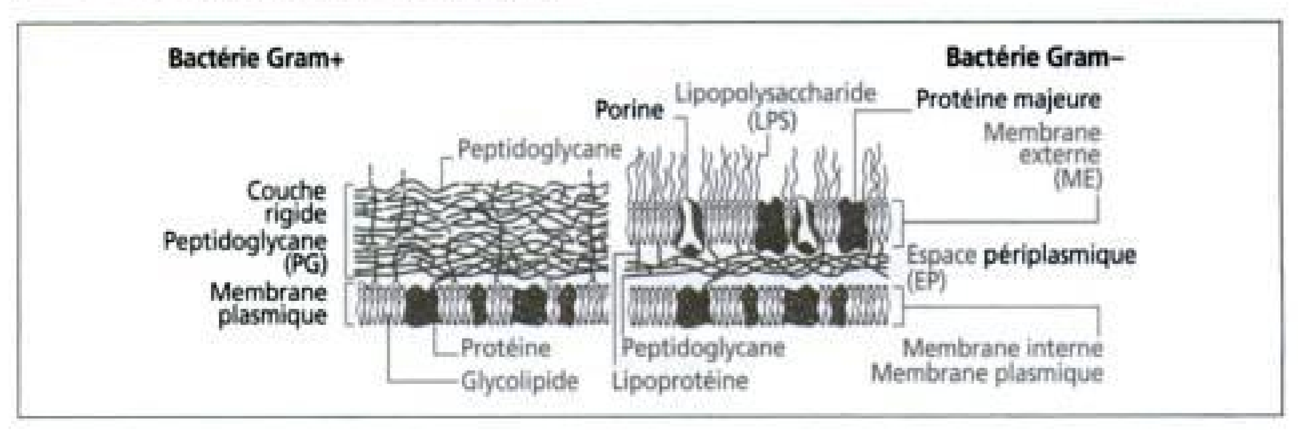

Fig. 3. **Structure d'une bactérie.**



Éléments constants

Éléments	Rôles
Génome Filament d'ADN, chromosome unique de la bactérie	• Matériel génétique • Cible des quinolones, des oxyquinoléines, des nitrofuranes et des nitro-imidazolés
Ribosomes Constitués d'ARN Associés sous forme de polysomes	• Synthèse des protéines • Cible des aminosides, phénicolés, cyclines, macrolides, acide fusidique, lincosamides et synergistines
Inclusions cytoplasmiques	• Réserve de glycogène et autres substances • Vacuoles gazeuses (chez certaines bactéries)
Membrane cytoplasmique Structure lipoprotidique proche de celle des cellules eucaryotes Souple	• Présente des invaginations appelées « mésosomes » (rôle encore mal connu ; le filament d'ADN est rattaché à l'un de ces mésosomes) • Contient des *protéines* qui règlent les échanges entre la bactérie et le milieu extérieur (ex. : les *porines*) • Contient des *enzymes respiratoires* (qui remplacent les mitochondries) • Cible des antibiotiques polypeptidiques, les polymyxines, des antiseptiques, des antifongiques comme l'amphotéricine B (Fungizone®)
Paroi (Fig. 4.) Composée d'un *peptidoglycane* (chaînes glucidiques reliées entre elles par des peptides) : la *muréine* Structure variable selon les bactéries, ce qui permet de séparer les bactéries en Gram+ et Gram–	• Forme (coque, bâtonnet, etc.) • Rigidité • Protection contre les variations de pression osmotique • Échanges avec le milieu extérieur • Rôle antigénique • Cible de certains antibiotiques qui bloquent sa synthèse : bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines), fosfomycine, glycopeptides (vancomycine)

Fig. 4. **Ultrastructure de la paroi.**



Éléments inconstants

Éléments	Rôles
Capsule Le plus souvent polysaccharidique (c'est-à-dire glucidique)	• Protection contre la phagocytose, la dessiccation, les sucs digestifs, les virus donc facteur de virulence • Surface d'adhérence au substrat ou avec d'autres bactéries • Rôle antigénique
Flagelles ou cils Constitués d'une protéine La longueur et la disposition des flagelles varient d'une bactérie à l'autre et, selon la disposition des flagelles, on distingue cinq types de ciliature.	• Permettent la mobilité • Rôle antigénique • Contribution à l'identification
Pili Présents sur la paroi Deux sortes de pili : les *pili communs* nombreux, courts et cassants, et les *pili sexuels*, plus longs et plus rares	• *Pili communs :* adhésion des bactéries aux interfaces, donc facteur de virulence • *Pili sexuels :* relier deux bactéries entre elles et permettre les échanges entre ces deux bactéries, notamment échange de matériel génétique
Plasmides Petites molécules d'ADN circulaires extrachromosomiques	• Extrêmement mobiles • Transférables d'une bactérie à une autre, et même d'une espèce bactérienne à l'autre, par les pili sexuels • Autonomes et capables de se répliquer indépendamment du chromosome Codent pour la synthèse de différentes enzymes conférant à la bactérie qui les possède des caractères particuliers, comme la résistance aux antibiotiques. Ils codent également pour l'élaboration de toxines chez les entérobactéries • Capacité à pénétrer dans les cellules bactériennes et à s'intégrer au chromosome, donc outils très utiles pour insérer un gène dans une cellule bactérienne (ils sont employés de cette façon en génie génétique)
Spore Corps sphérique ou ovoïde très dense	Structure de résistance et forme de survie

Classification des bactéries

Bactéries en forme de coque (cocci)

▸ *Staphylococcus* (staphylocoque), Gram+

en amas (grappes de raisin)

Staphylococcus aureus (staphylocoque doré) : colonie jaune, coagulase, ubiquitaire.

Staphylococcus epidermidis (staphylocoque blanc) : colonie blanche, pas de coagulase, essentiellement sur la peau, moins dangereux que *Staphylococcus aureus*.

- Infections cutanées (furoncles, abcès, etc.), osseuses, génito-urinaires, pulmonaires, etc.
- Infections nosocomiales.

▸ *Streptococcus* (streptocoque), Gram+

en chaînettes

Plusieurs groupes antigéniques.

Exemple : Streptococcus A bêtahémolytique : longue chaîne entourée d'une zone d'hémolyse, immobile, non sporulée ; aéro-anaérobie.

- Angines plus ou moins compliquées de RAA (rhumatisme articulaire aigu), glomérulonéphrites.
- Pathologie cardiaque.

▸ *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), Gram–



La colonie a un aspect de « pneu », aéro-anaérobie, oropharynx.

- Pneumonie, otite, méningite, etc. chez les enfants et les personnes âgées.

▸ *Neisseria* , Gram–



Les deux espèces pathogènes (*Neisseria gonorrhae* : voies génitales, blennorragie, IST et *Neisseria meningitidis* : pharynx, méningite cérébro-spinale épidémique) se différencient par l'action sur la fermentation du maltose (+ pour *Neisseria meningitidis*, - pour *Neisseria gonorrhae*).

Bactéries en forme de bacille

▸ Aérobies

▹ *Bacillus*, Gram+

- *Bacillus anthracis* : grand, sporulé, capsulé, immobile (le seul du genre) : charbon (anthrax).

▹ *Listeria*, Gram+

- *Listeria monocytogenes* : non capsulé, non sporulé, mobile à 20 °C, mais immobile à 37 °C, ubiquitaire : listériose.
- *Corynebacterium diphteriae* : diphtérie.

▸ Anaérobies

Clostridium, Gram+

spores qui abondent dans le sol, beaucoup de gaz qui peuvent donner une odeur (l'odeur du prélèvement permet d'orienter le diagnostic) :

- *Clostridium perfringens* : commensal du tube digestif, produit une puissante toxine hémolysante et nécrosante : gangrènes gazeuses, toxi-infections alimentaires collectives souvent bénignes ;
- *Clostridium botulinum* : toxine thermolabile neurotrope : botulisme ;
- *Clostridium tetani* ou bacille de Nicolaïer : toxine : tétanos.

▸ Entérobactéries, Gram–

Aéro-anaérobie, présentes dans le tube digestif, contamination orofécale.

- *Escherichia coli* ou colibacille : entérotoxine spécifique : infections urinaires, hépatobiliaires, génitales, etc.
- *Klebsiella pneumoniae* : immobile et capsulée : infections respiratoires, urinaires, neuro-méningées, etc.
- *Salmonella* : deux formes : une forme septicémique (typhoïde, paratyphoïde) et une forme digestive (toxi-infection alimentaire).
- *Yersinia pestis* : peste.

▸ Pseudomonas et apparentés, Gram–

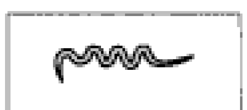
Aérobie stricte.

- *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) produit deux pigments qui permettent un diagnostic facile : la pyocyanine bleu-vert et la pyoverdine jaune-vert, flore commensale du tube digestif et de la peau : suppuration et infections hospitalières graves (infections opportunistes).

▸ Vibrio

Nombreuses espèces vivant essentiellement dans l'eau ; trois espèces sont pathogènes pour l'homme dont une en particulier, *Vibrio cholerae* : choléra.

Bactéries de forme spiralée



- *Tréponème pâle* : syphilis.

Mycobactéries

La *paroi* des mycobactéries diffère de celle des autres bactéries : elle est particulièrement riche en lipides. Les mycobactéries sont dites « alcoolo-acido résistantes » et sont mises en évidence par la coloration de *Ziehl-Neelsen*.

- *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch ou BK) est un bacille assez long, légèrement incurvé, dont les colonies, rugueuses, de couleur beige, sont caractéristiques : tuberculose.
- *Mycobacterium leprae* ou bacille de Hansen : lèpre.

Physiologie des bactéries

Nutrition

Comme tous les êtres vivants, les bactéries ont besoin, pour se développer, de matières premières et d'énergie ; leurs possibilités métaboliques sont très diverses. Les matériaux de base dont toutes les bactéries ont besoin sont :

- l'*eau* : 80 % du poids de la bactérie, indispensable à la multiplication ;
- les *éléments chimiques* : C, H, O, N, P et S en grande quantité ; K, Na, Ca, Mg, Cl, Fe, Mn, etc. en quantité beaucoup plus faible.

On peut classer les bactéries selon :

La source de *carbone* : le carbone présent dans les macromolécules (protéines, lipides, glucides, acides nucléiques) représente plus de 50 % du poids sec	• Bactérie *autotrophe* : utilise le CO_2 comme source de C • Bactérie *hétérotrophe* : utilise un composé organique comme source de C
La source d'*énergie* : l'énergie est fournie par l'ATP (synthétisée par la bactérie), elle est nécessaire à la synthèse des macromolécules	• Bactérie *phototrophe* : utilise la lumière comme source d'énergie • Bactérie *chimiotrophe* : tire son énergie des réactions d'oxydation
Le *facteur de croissance* : substance indispensable pour la croissance (vitamines, acides aminés, etc.)	• Bactérie *auxotrophe* : ne sait pas synthétiser les facteurs de croissance • Bactérie *prototrophe* : capable de synthétiser les facteurs de croissance

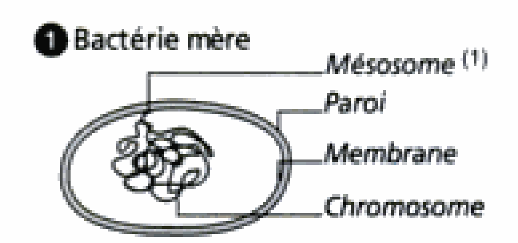
Reproduction ou multiplication

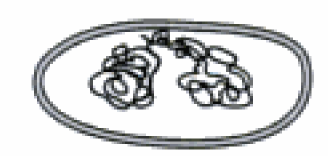
Une bactérie peut se reproduire de manière sexuée ou asexuée.

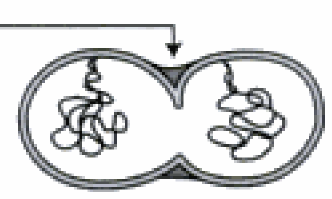
▸ Reproduction asexuée ou scissiparité

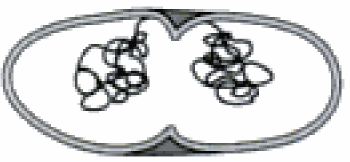
Cette reproduction concerne la plupart des bactéries. Une cellule mère, en phase de croissance par simple division, donne naissance à deux cellules filles identiques entre elles et identique à la cellule mère.

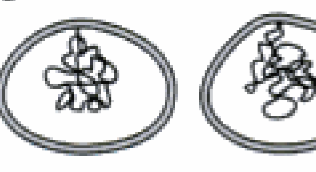
Fig. 5. Les différentes étapes de la division d'une bactérie.









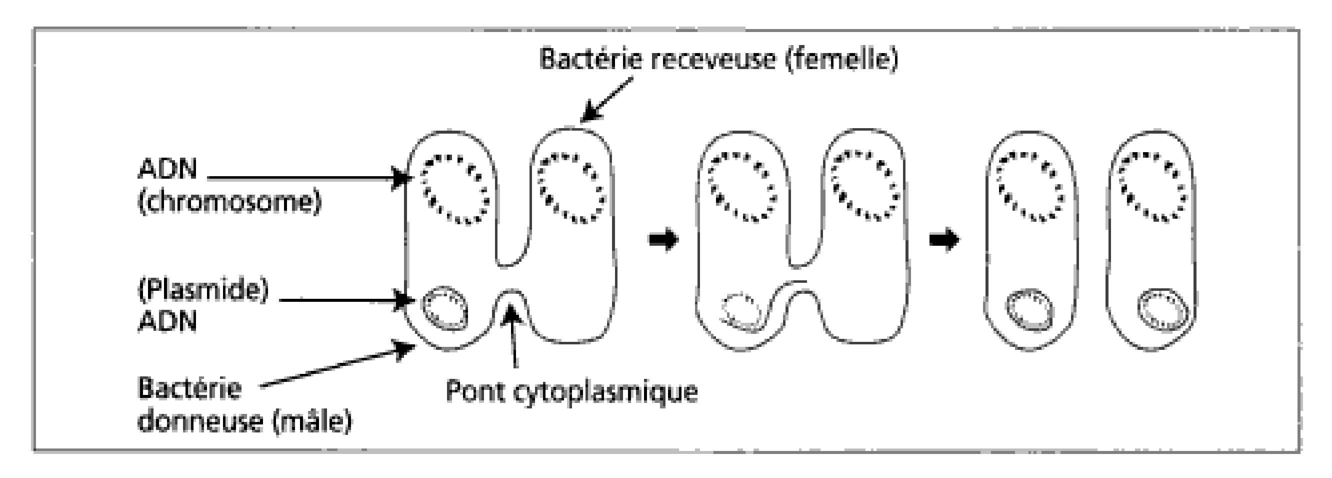


(1) *Le mésosome constitue le point d'attachement du chromosome à la membrane cytoplasmique.*

▸ Reproduction « sexuée »

Certaines bactéries (*Escherichia coli*, par exemple) peuvent établir à l'aide de leurs pili sexuels des sortes de « ponts » avec d'autres bactéries : c'est le phénomène de *conjugaison*. Elles peuvent ainsi échanger la totalité ou un fragment de chromosome ou de plasmide. La reproduction sexuée permet un renouvellement de l'information génétique des bactéries (acquisition des capacités de résistance à un antibiotique, par exemple).

Fig. 6. **Conjugaison**



Croissance

Le mécanisme général de la croissance bactérienne (ou plus précisément d'une population bactérienne), étudiée par culture *in vitro*, est celui du *remplacement d'une cellule « mère » par deux cellules « filles »* : à chaque division, il y a *doublement de la population bactérienne* qui se produit avec une périodicité constante pour chaque espèce bactérienne dans un milieu de culture donné.

▸ Techniques de suivi de mesure

L'estimation de la croissance bactérienne est basée sur deux critères : la masse cellulaire et la concentration cellulaire.

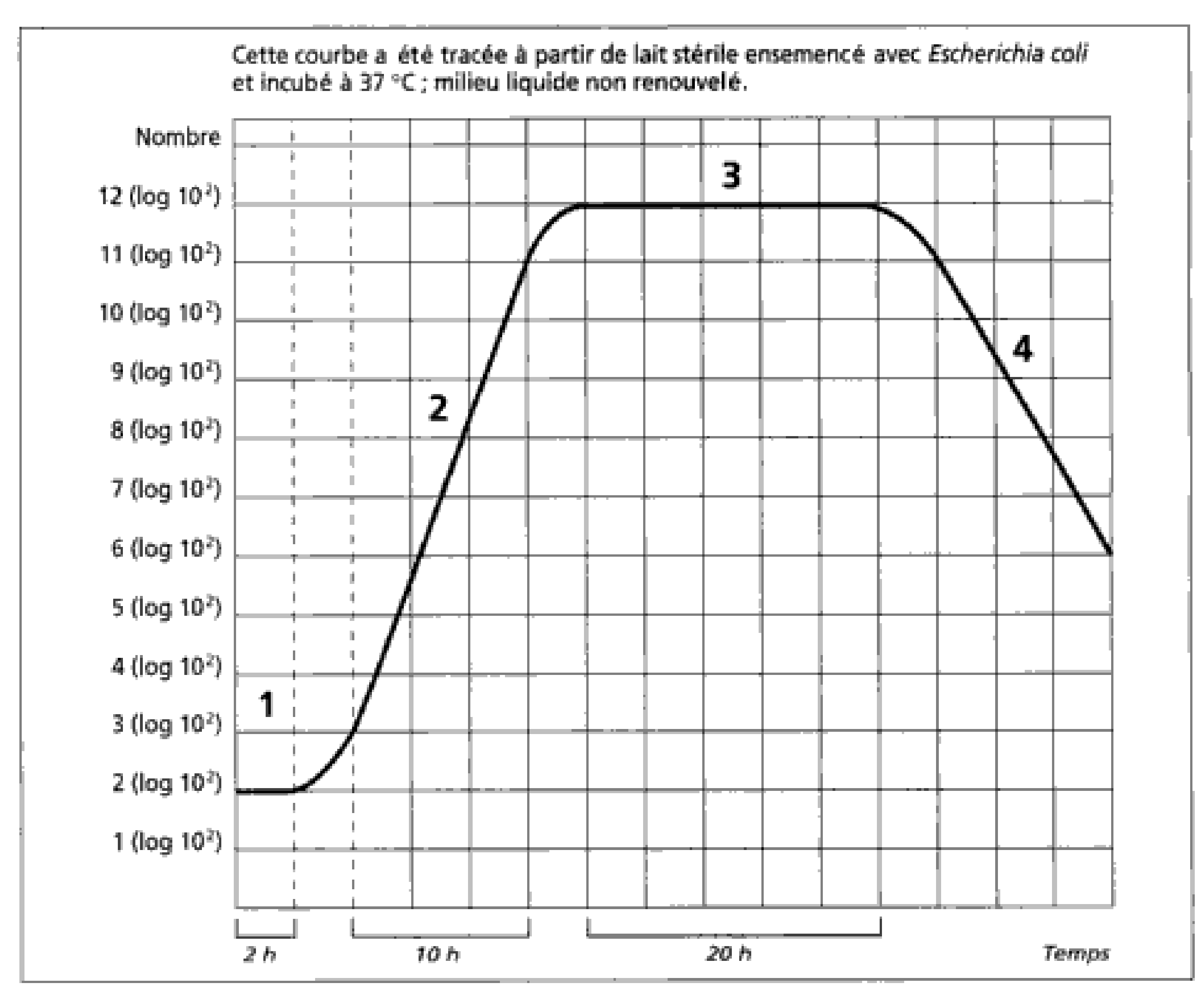
- La *masse cellulaire*, réalisée sur des milieux liquides est mesurée selon la densité optique du milieu (la densité optique est le logarithme décimal de l'opacité. Donc, plus les bactéries sont nombreuses, plus l'opacité est importante et plus la densité optique est grande).
- La *concentration cellulaire* (nombre de bactéries viables) est estimée d'après le nombre d'unités formant colonie sur milieu de culture solide. On effectue un comptage des colonies (chaque colonie constitue en clone bactérien qui représente la descendance d'une seule bactérie) apparues à la surface du milieu au bout d'un temps d'incubation optimal pour chaque espèce bactérienne.

▸ Paramètres de croissance

- *Taux de croissance* : nombre de divisions en un temps donné (souvent exprimé pour une heure).
  Exemple : une bactérie à un taux de croissance de 3 :
  - au bout d'1 heure, on a $2^3 = 8$ bactéries ;
  - au bout de 3 heures, on a $2^{3 \times 3} = 2^9 = 512$ bactéries ;
  - au bout de 4 heures, on a $2^{3 \times 4} = 2^{12} = 4\ 096$ bactéries !
- *Temps de génération* (ou temps de doublement) :
  - temps que met une bactérie « mère » pour donner deux bactéries « filles » ;
  - varie selon les espèces : de 10 minutes à 30 heures ;
  - 20 minutes pour *Escherichia coli* mais 4 heures pour *Mycobacterium tuberculosis* ;
  - dépend de l'environnement : température, pH, humidité, nutriments.

▸ Courbes de croissance

Fig. 7 Courbe de croissance bactérienne.



Cette courbe a été tracée à partir de lait stérile ensemencé avec *Escherichia coli* et incubé à 37 °C ; milieu liquide non renouvelé.

Légende :
1. *phase de latence* : adaptation des bactéries au nouveau milieu ;
2. *phase de croissance exponentielle* :
   - toutes les bactéries sont vivantes et se reproduisent ;
   - la détermination graphique de la pente permet de calculer le taux de croissance.
3. *phase stationnaire* :
   - maximum de rendement de la croissance ;
   - les bactéries ne se reproduisent plus et vivent sur leurs réserves.
4. *phase de décroissance* : les bactéries meurent (empoisonnement et modification du pH du milieu).

▸ Influence des conditions de milieu

▹ *Influence de la température*

Chaque espèce a une température optimale :
- de 37 °C pour les bactéries *mésophiles* (20 °C - 40 °C) ;
- de 55 °C à 75 °C pour les bactéries *thermophiles* ;
- inférieure à 20 °C pour les bactéries *psychrophiles* ;
- autour de 0 °C pour les bactéries *psychrotrophes* (*Listeria monocytogenes* qui est la bactérie du froid).

▹ *Influence du pH*

Le *pH optimal* au développement de la plupart des bactéries est d'environ 7 (entre 6 et 9) : c'est le pH de nombreux aliments (bœuf, carottes, pomme de terre : 5-6 ; poisson, lait, beurre : 6).
Certaines bactéries se développent mieux en milieu acide, bactérie *acidophile* (pH inférieur à 7), d'autres prolifèrent à un pH basique supérieur à 9 (bactérie *basophile*).

▹ ***Influence de la pression osmotique et de la teneur en eau***

Les bactéries ont besoin d'eau pour proliférer. Les pressions osmotiques (du milieu) élevées agissent en faisant sortir l'eau de la bactérie ; ce phénomène entraîne une inhibition de la multiplication.

L'indice aw mesure la quantité d'eau disponible ; sa valeur va de 0 à 1 :

- aw = 1 : eau pure (l'eau est très disponible) ;
- aw = 0,9 : lait ;
- aw = 0,96 : fruits frais ;
- aw = 0,6 : miel ;
- aw = 0,30 : biscuits.

Respiration

Les modalités respiratoires des bactéries sont variables. On distingue :

- les bactéries *aérobies* : nécessitent la présence d'oxygène pour se développer (bacille de Koch) ;
- les bactéries *anaérobies* : ne vivent qu'en l'absence d'oxygène (*Clostridium tetani*) ; leur métabolisme est de type fermentaire ;
- les bactéries *aéro-anaérobies* : peuvent vivre en présence ou en absence d'oxygène (entérobactéries) ;
- les bactéries *microaérophiles* : ont besoin de l'oxygène mais en quantité inférieure à celle contenue dans l'air.

Fermentation

▸ Mécanismes biochimiques des fermentations

- La fermentation consiste en une oxydoréduction du « sucre » grâce à la présence d'enzymes. Le produit principal du catabolisme est le [NADH + H^+] ; en l'absence d'oxygène, il doit être oxydé en NAD^+, c'est l'oxydation ; la réduction couplée à cette oxydation se fait au niveau du « sucre ».
- Les produits obtenus ont, la plupart du temps, une chaîne carbonée plus courte que celle du sucre de départ.
- Le bilan énergétique est positif, c'est-à-dire qu'il y a production d'ATP (à partir de [NADH + H^+]), même si les quantités sont moins importantes que dans la respiration aérobie.

▸ Fermentation alcoolique

Il s'agit de la transformation des sucres en éthanol et dioxyde de carbone. La fermentation alcoolique est utilisée pour la fabrication de toutes les boissons alcooliques, en particulier le vin. En dégageant du dioxyde de carbone, elle intervient également dans la levée de la pâte en boulangerie. Les agents de la fermentation alcoolique étant des champignons, la fermentation est étudiée dans la partie consacrée aux mycètes.

▸ Fermentation lactique

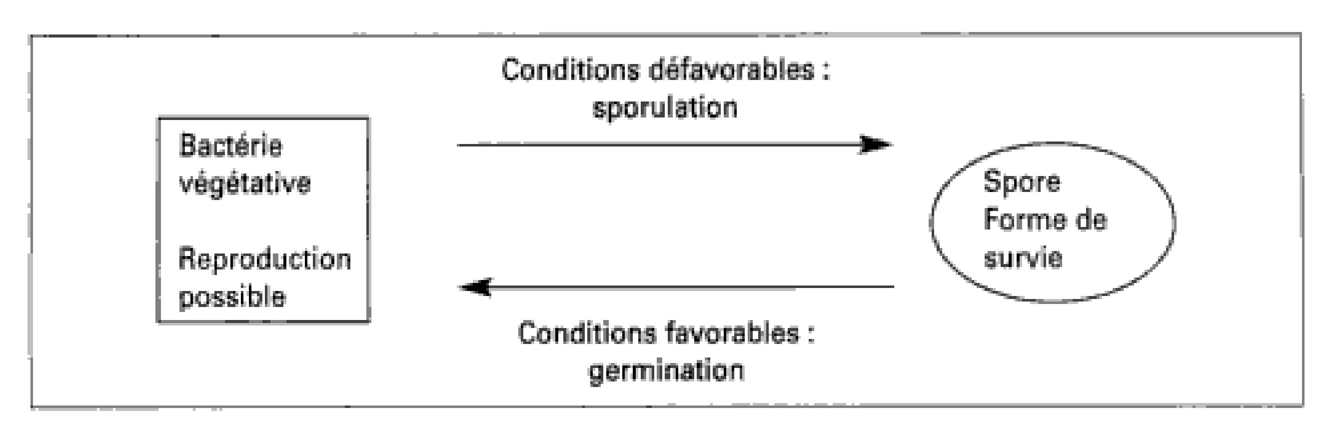
Les bactéries responsables de la fermentation lactique appartiennent surtout au genre *Streptococcus* et à certaines espèces de *Lactobacillus*. La fermentation lactique est très utilisée en fromagerie, pour la fabrication des yaourts et de la choucroute. Le sucre (glucose, fructose, galactose) est transformé en acide lactique selon les réactions :

- réaction 1 : ose → pyruvate ;
- réaction 2 : pyruvate → acide lactique, réduction couplée à l'oxydation de [NADH + H^+] en NAD^+ (cette oxydation fournit de l'ATP).

Sporulation

Lorsque les conditions extérieures leur deviennent défavorables, certaines bactéries ont la possibilité de former une spore qui est très résistante et peut « vivre » des années. Il n'y a plus d'échange avec le milieu extérieur, la bactérie ne se nourrit plus et cesse toute activité ; elle ne se reproduit donc pas.

Fig. 8. Sporulation, germination.



La *sporulation*, qui ne se produit que pour quelques cellules au sein d'une population bactérienne, se déroule de la façon suivante :

- réorganisation du matériel génétique qui se condense à une extrémité de la bactérie et se sépare de la bactérie pour donner la préspore ;
- maturation de la spore qui se déshydrate et s'entoure de plusieurs enveloppes ;
- libération de la spore.

La *germination*, qui dure de quarante à soixante minutes, se déroule ainsi :

- la spore gonfle par hydratation intense et rapide
- les enveloppes disparaissent ensuite.

Le phénomène de sporulation se rencontre chez : *Clostridium perfringens* (gangrène gazeuse), *Clostridium tetani* (tétanos), *Clostridium botulinum* (botulisme), *Bacillus anthracis* (maladie du charbon).

APPLICATIONS PRATIQUES

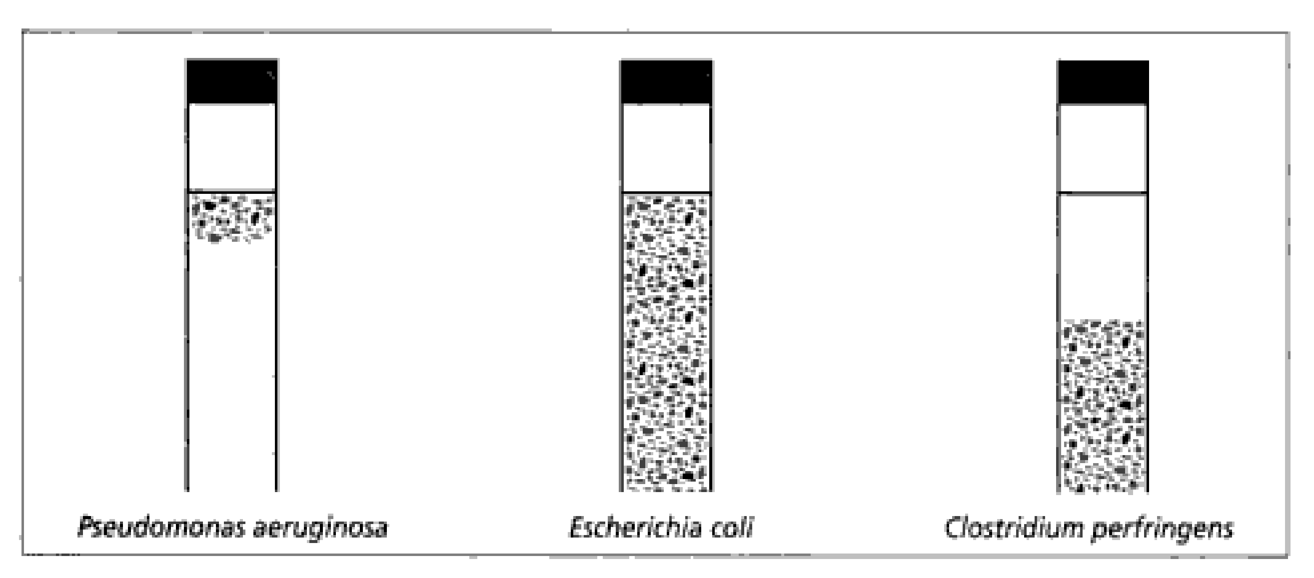
Questions

9. **Qui suis-je ?**
   a) Je suis une bactérie qui a besoin d'oxygène pour vivre.
   b) Je suis la forme de résistance de certaines bactéries quand les conditions de vie deviennent défavorables.
   c) Je suis une bactérie dont la température optimale de développement est de 60 °C.
   d) Je suis un clone de bactéries, visible à l'œil nu. Toutes les bactéries du clone sont-elles identiques ?
   e) Je suis un élément inconstant composé d'ADN.
   f) Je suis la bactérie du froid qui pose des problèmes pour la conservation des aliments au réfrigérateur.
   g) Je suis l'organite de la bactérie nécessaire à la synthèse des protéines dont elle a besoin.

h) Je suis le support de l'information génétique de la bactérie.
i) Je suis une bactérie qui utilise le gaz carbonique comme source de carbone.
j) Je suis une bactérie qui utilise un composé organique comme source de carbone.
k) Je suis une bactérie qui utilise la lumière comme source d'énergie.
l) Je représente le temps que met une bactérie « mère » pour donner deux bactéries « filles »
m) Je suis une bactérie qui tire son énergie des réactions d'oxydation.
n) Je suis une bactérie qui ne sait pas synthétiser les facteurs de croissance dont j'ai besoin pour me multiplier.
o) Je permets à une bactérie A d'acquérir la résistance à un antibiotique grâce à un transfert de plasmide de la bactérie B à la bactérie A.
p) Je suis la phase d'adaptation d'une bactérie à son nouveau milieu.
q) Je suis une bactérie dont la température optimale de développement est de 32 °C.
r) Je suis une bactérie dont la température optimale de développement est de 12 °C.
s) Je suis l'indice qui mesure la quantité d'eau disponible dans une substance donnée.

10. Pour rechercher le type respiratoire de trois bactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens*, on les ensemence dans des tubes à essais contenant des milieux de culture gélosés à base de viande et de foie. Les résultats obtenus après 24 heures d'incubation sont les suivants :


Fig. 9. **Étude des types respiratoires.**



Quel est le type respiratoire de chacune de ces bactéries ?

11. De nos jours, le choléra, toxi-infection intestinale très contagieuse par l'intermédiaire des selles, est endémique en Asie (surtout en Inde). La propagation rapide de la maladie s'effectue par les eaux contaminées (eaux usées et réseau d'eau potable en mauvais état) dans les pays dépourvus d'installations sanitaires. Le choléra est causé par une bactérie, le *Vibrio cholerae* qui colonise les cellules épithéliales de l'intestin grêle.
a) Une bactérie est-elle eucaryote ou procaryote ?
b) En dehors des bactéries, citez les autres micro-organismes responsables de pathologie en précisant s'ils sont eucaryotes ou procaryotes.

c) Le *Vibrio cholerae* est un vibrion. Citez les deux autres formes (principales) rencontrées chez les bactéries.

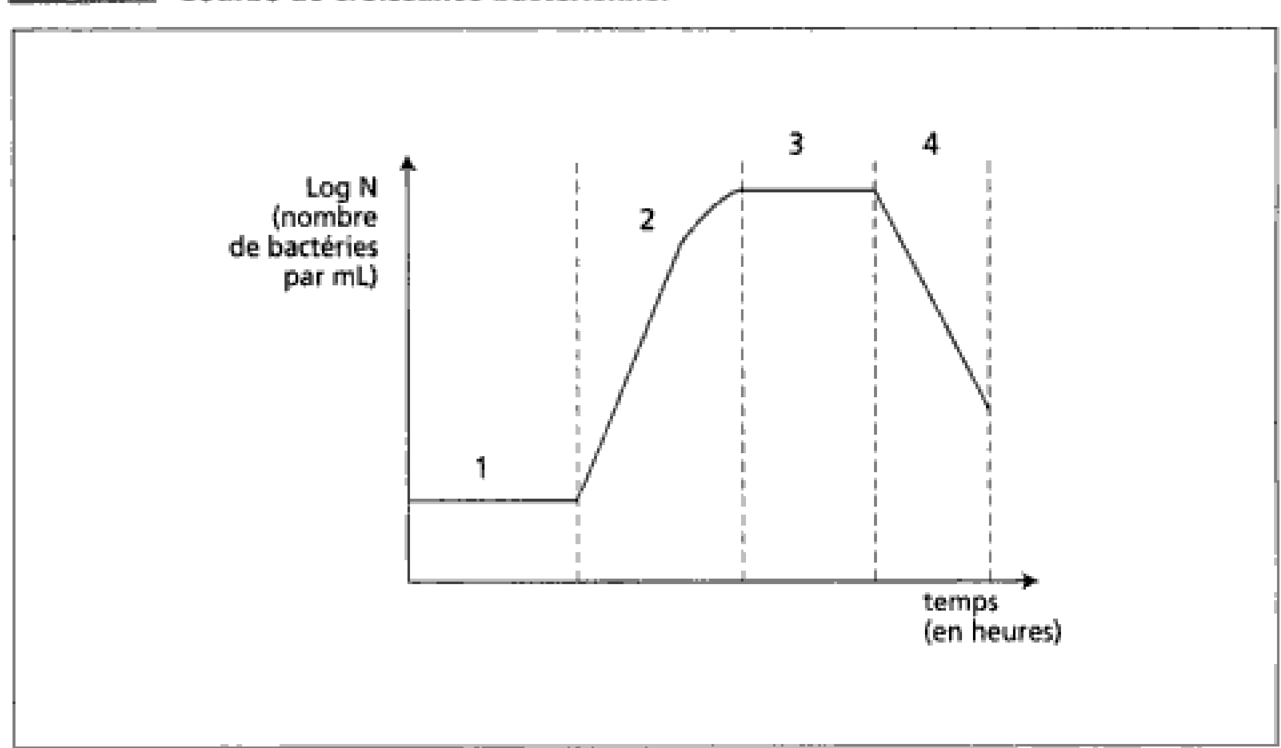
12. La courbe de croissance bactérienne présente un très grand intérêt pour l'activité bactériostatique ou bactéricide des antibiotiques. Dans la bactériostase (freinage de la multiplication des bactéries), le nombre de bactéries reste inférieur à celui observé au cours de la croissance en l'absence d'antibiotique, mais il est supérieur ou égal au nombre de départ (inoculum). Il y a effet bactéricide (destruction des bactéries) quand le nombre des bactéries est inférieur à l'inoculum.

a) Sur la courbe de croissance suivante, repérez et décrivez les différentes phases de la croissance.

b) À quelle phase de la courbe correspond le taux de croissance maximale ?



Fig.10. **Courbe de croissance bactérienne.**



13. Citez les trois éléments non permanents qui participent au pouvoir pathogène d'une bactérie.

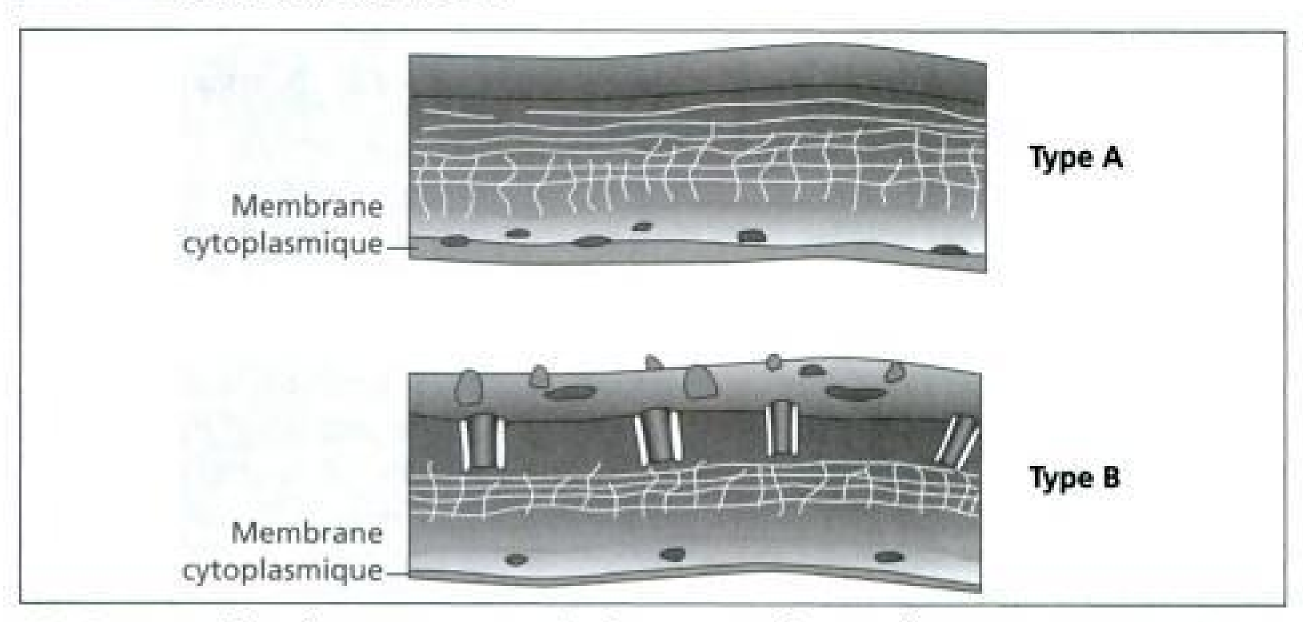
14. Citez trois fonctions de la paroi bactérienne.

15. Citez trois fonctions de la membrane.

16 *Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhae* sont des neisseria, donc des coques roses (Gram⁻) ; elles se différencient par leur action sur la fermentation du maltose (+ pour *Neisseria meningitidis*, – pour *Neisseria gonorrhae*). En déduire les critères d'identification des bactéries.

17. Les bactéries sensibles à la coloration de Gram ont une paroi de type A ou B. À l'aide du schéma suivant et de vos connaissances, indiquez le type de paroi (A ou B) de *Staphylococcus aureus*, et de *Neisseria gonorrhae*. Justifiez votre réponse.

Fig.11. **Paroi : type A, type B.**



18. Pourquoi les aliments comme la choucroute (pH = 4) se conservent-ils bien ?

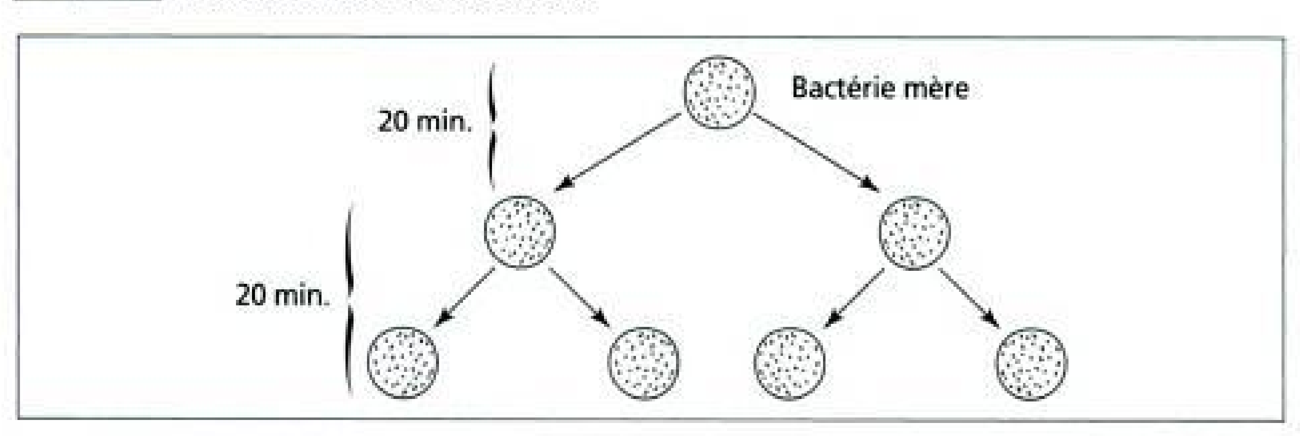
19. La fermentation est un moyen efficace de conservation des aliments et de création de nouveaux goûts et odeurs alimentaires. Le yaourt et le fromage sont produits à partir du lait par fermentation lactique.

a) Décrivez la fermentation lactique.

b) Citez une autre fermentation.

20. La descendance d'une bactérie.

Fig.12. **Descendance d'une bactérie.**



a) Que représentent les 20 min qui séparent une génération de la génération suivante ?

b) Calculez le taux de croissance horaire des bactéries.

■ *Réponses*

9. *Qui suis-je ? a) Aérobie. b) Spore. c) Thermophile. d) Colonie : toutes les bactéries du clone sont identiques puisqu'elles sont toutes issues de la même bactérie « mère ». e) Plasmide. f)* Listeria monocytogenes. *g) Ribosome. h) ADN ou chromosome. i) Autotrophe. j) Hétérotrophe. k) Phototrophe. l) Temps de génération. m) Chimiotrophe. n) Auxotrophe. o) La conjugaison (reproduction sexuée). p) Phase de latence. q) Mésophile. r) Psychrophile. s) Aw.*

10. *Type respiratoire :* Pseudomonas aeruginosa *est aérobie,* Escherichia coli *est aéro-anaérobie,* Clostridium perfringens *est anaérobie.*

11. *Choléra :*

a) *La bactérie est procaryote.*

b) *Protozoaire (eucaryote), algues unicellulaires (eucaryote), champignons unicellulaires (eucaryote), virus (ni procaryote ni eucaryote).*

c) *Coque et bâtonnet.*

12. *Courbe de croissance*

a) *Les différentes phases :*
- *phase 1 : phase de latence qui correspond à l'adaptation des bactéries au milieu ;*
- *phase 2 : phase de croissance exponentielle, toutes les bactéries se reproduisent ;*
- *phase 3 : phase stationnaire, les bactéries ne se reproduisent plus ;*
- *phase 4 : les bactéries meurent, phase de décroissance.*

b) *Phase 3.*

13. *Éléments non permanents : capsule, pili communs, spore.*

14. *Fonctions de la paroi bactérienne : donner la forme de la bactérie, assurer la rigidité, protéger contre les variations de la pression osmotique, effectuer les échanges avec le milieu extérieur, rôle antigénique.*

15. *Rôles de la membrane dans : la division (mésosome), l'activité enzymatique de la bactérie, la production d'énergie (rôle des mitochondries dans une cellule eucaryote).*

16. *Les critères d'identification sont la forme, la coloration (le plus souvent Gram), les caractères biochimiques.*

17. *Parois :* Staphylococcus aureus, *coque Gram+, a une paroi du type A : sa paroi riche en peptidoglycane ne laisse pas passer l'alcool et n'est donc pas décolorée ; elle garde la coloration violette (colorant de Gram).* Neisseria gonorrhae, *coque Gram–, a une paroi de type B : sa paroi pauvre en peptidoglycane mais riche en lipides laisse passer l'alcool qui dissout le colorant de Gram.*

18. *La choucroute a un pH de 4 ; elle se conserve bien car c'est un pH défavorable au développement de la plupart des bactéries.*

19. *La fermentation*

a) *La fermentation consiste en la transformation d'un ose en acide lactique selon deux réactions successives ; dans un premier temps, l'ose est transformé en pyruvate puis le pyruvate est transformé en acide lactique, c'est une réaction d'oxydoréduction qui dégage de l'énergie stockée sous forme d'ATP.*

b) *Fermentation alcoolique.*

20. *Descendance d'une bactérie*

a) *20 min représentent le temps de génération.*

b) *Le taux de croissance horaire est de 3.*

CAS DE COMPTOIR

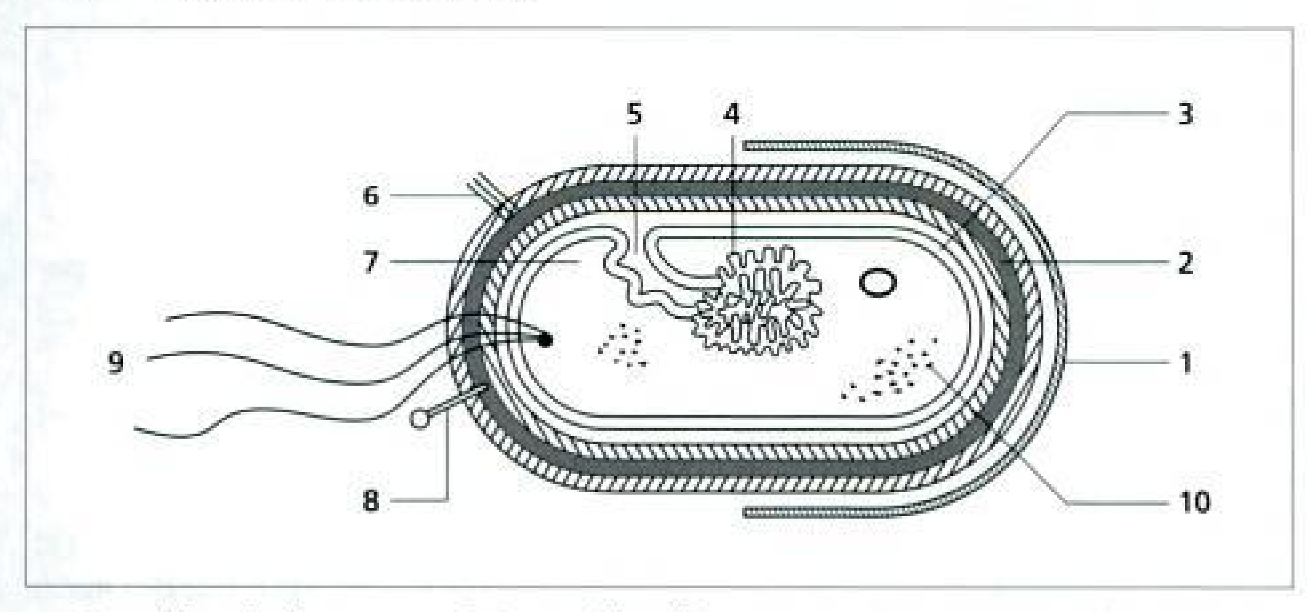
Questions

3. À la suite de la lecture de l'article suivant concernant la listériose, Paul Y. voudrait obtenir des compléments d'information sur des questions qu'il se pose. « La listériose est une infection essentiellement alimentaire. Elle est due à la consommation d'aliments préparés contaminés par *Listeria monocytogenes*. Elle est caractérisée par une mortalité élevée : 20 à 30 % des cas. *Listeria monocytogenes* est un bacille aéro-anaérobie se développant à partir de 3 °C. » Vous justifierez vos réponses.
   a) Quand il fait un plat cuisiné, à quelle température doit-il le conserver ? Et combien de temps ?
   b) Que représentent « *Listeria* » et « *monocytogenes* » dans le nom de la bactérie ?
   c) Qu'est ce qu'un bacille ?
   d) Que signifie aéro-anaérobie ?
   e) Complétez le tableau suivant :

Zone de températures de développement	Appellation des bactéries	Exemples de bactérie
10 à + 20 °C	....	
....	Psychrophile	....
....	....	*Salmonella*
+ 40 °C à + 60 °C	....	....

4. Micheline X. vient à la pharmacie avec une prescription d'Azantac® et Clamoxyl®. Son médecin lui précise que l'UGD dont elle souffrait était dû, entre autres, à la bactérie *Helicobacter pylori* qui peut être schématisée de la façon suivante :

Fig.13. Schéma d'une bactérie.



Complétez la figure en précisant si les éléments sont constants ou inconstants.

5. **Jeanne Y. est hospitalisée pour une pneumonie à pneumocoque ; le pneumocoque est une *cocci*, Gram+, *encapsulée*, *anaérobie*. Expliquez les termes en italique.**

6. **Le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*) produit plusieurs pigments parmi lesquels l'un est bleu et l'autre vert. Ce germe est largement répandu dans la nature, sur la peau et dans la flore intestinale d'un sujet normal. Les conditions favorables à sa multiplication (aérobiose, pH, humidité, température) sont réalisées dans les lésions cutanées et muqueuses spontanées ou provoquées.**
   a) En déduire le pH optimal de développement du bacille pyocyanique (qui est celui de la plupart des bactéries).
   b) Le bacille pyocyanique a-t-il besoin d'eau pour se multiplier ?
   c) Justifiez la conservation des cornichons, par exemple dans le vinaigre.
   d) Indiquez pourquoi les aliments comme le bœuf, le poisson, le lait, la pomme de terre, qui ont un pH de 6 environ, posent des problèmes de conservation.
   e) Indiquez pourquoi la durée de conservation du lait et des fruits est beaucoup plus courte que celle des pâtes, du riz, des légumes et fruits secs.
   f) En déduire un mode permettant de conserver longtemps les aliments riches en eau.

7. **La destruction des spores est un des grands problèmes des bio-industries alimentaires de transformation et de l'hygiène hospitalière.**
   a) Décrivez les phénomènes morphologiques accompagnant la sporulation.
   b) Citez la principale condition nécessaire à la germination des spores.
   c) Donnez les propriétés des spores.
   d) Citez deux bactéries capables de sporuler.

8. **Bernardette B. présente une IST due à *Chlamydia trachomatis*. Elle a lu un article précisant que les IST étaient en recrudescence et notamment celles dues à *Chlamydia trachomatis*. Les chlamydias sont des parasites intracellulaires obligatoires du fait de leur incapacité à synthétiser de l'ATP. Indiquez comment la plupart des bactéries « fabriquent » l'énergie dont elles ont besoin.**

9. **Paul P., présentant une tuberculose pulmonaire commune, a le traitement suivant prescrit pour un mois à renouveler une fois :**
   - Rimifon® 150 mg : 3 comprimés/jour
   - Rifadine® 300 mg : 3 gélules/jour
   - Dexambutol® 500 mg : 3 comprimés/jour
   - Pirilène® 500 mg : 4 comprimés/jour

   Son médecin lui a dit que le protocole de traitement prévoyait quatre antibiotiques pendant deux mois pour éviter, entre autres, l'apparition de bacilles de Koch résistants aux antibiotiques. Sachant que ce phénomène de résistance est le plus souvent d'origine plasmidique, présentez succinctement ce mécanisme.

■ *Réponses*

3. *Article de Paul Y.*
   a) *Il doit le conserver entre 3 et 5 °C car la plupart des bactéries sont mésophiles ; il ne doit pas le garder plus de cinq jours, temps qui correspond à la phase de latence de* Listeria monocytogenes.

b) Listeria *est le nom du genre,* monocytogenes *est le nom de l'espèce.*
c) *Une bactérie en forme de bâtonnet.*
d) *Le bacille peut se développer en présence ou en l'absence de dioxygène.*
e) *Tableau à compléter :*

Zone de températures de développement	Appellation des bactéries	Exemples de bactérie
10 à + 20 °C	*Psychrotrophe*	
Environ 0 °C	Psychrophile	*Listeria monocytogenes*
37 °C	*Mésophile*	*Salmonella*
+ 40 °C à + 60 °C	*Thermophile*	Bactéries lactiques des yaourts

4. *Prescription de Micheline X.*
1. capsule. 2. paroi. 3. membrane cytoplasmique. 4. chromosome. 5. mésosome. 6. pili communs. 7. cytoplasme. 8. pili sexuels. 9. flagelle. 10. ribosomes. Éléments constants : 2, 3, 4, 5, 7, 10. Éléments inconstants : 1, 6, 8, 9

5. *Pneumonie de Jeanne Y.*
Cocci : le pneumocoque est une coque, c'est-à-dire une bactérie de forme arrondie. Encapsulée : elle possède une capsule. Anaérobie : elle se développe en l'absence d'oxygène qui lui est nocif.

6. *Bacille pyocyanique.*
a) *PH optimal de développement entre 6 et 7.*
b) *Oui (humidité), comme toutes les bactéries.*
c) *Le vinaigre est acide, ce qui empêche le développement de la plupart des bactéries.*
d) *Ils posent un problème de conservation car ils ont un pH permettant le développement de la plupart des bactéries.*
e) *Les pâtes, le riz, les légumes et fruits secs se conservent plus longtemps car leur teneur en eau est très faible ce qui empêche la multiplication des bactéries.*
f) *La déshydratation comme, par exemple, la lyophilisation.*

7. *Destruction des spores.*
a) *Le matériel génétique de la bactérie se réorganise et se condense à une extrémité de celle-ci (= la préspore), déshydratation et formation de plusieurs enveloppes.*
b) *Hydratation intense.*
c) *Les spores ne se reproduisent pas. Elles sont très résistantes : elles peuvent vivre plusieurs années, résistent à la chaleur (la stérilisation par la chaleur est de 120 °C pendant 15 à 20 minutes en chaleur humide), aux rayons X, aux UV et à certains antibiotiques et antiseptiques et elles n'ont ni activité ni échange avec le milieu extérieur.*
d) Bacillus anthracis, Clostridium tetani.

8. *IST de Bernadette B.*
La plupart des bactéries « fabriquent » l'énergie dont elles ont besoin lors de la respiration, qu'elles soient aérobies, anaérobies, aéro-anaérobies, microaérophiles.

9. *Traitement de Paul P.*

La résistance aux antibiotiques est codée dans un gène présent au niveau du plasmide. Celui-ci se transmet d'une bactérie à l'autre lors des phénomènes de conjugaison (cf. « *Reproduction sexuée* »).

CHAPITRE 3

Mycètes

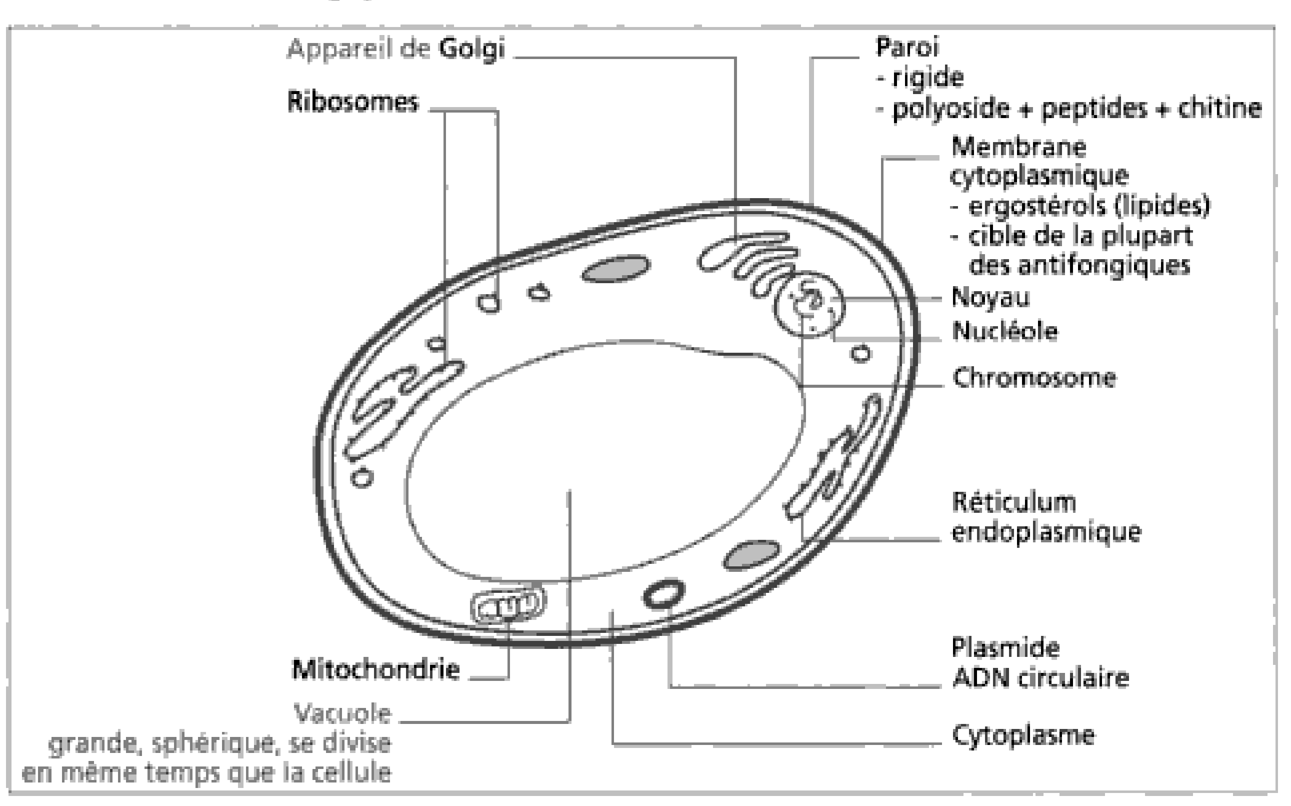
Les mycètes intéressant le microbiologiste, sont soit levuriformes, soit filamenteux, leur élément de base est la *cellule fongique*.

Champignons levuriformes	Champignons filamenteux
• Colonies lisses • Thalle formé de blastospores (forme saprophytaire) • *Candida, Cryptococcus*	• Colonies duveteuses • Thalle filamenteux • Hyphes non septées : zygomycètes, *mucors* • Hyphes septées : – dermatophytes (*trichophytons*) qui exigent de la kératine – moisissures (*Aspergillus*) saprophytes et opportunistes

Cellule fongique

La cellule fongique est une cellule *eucaryote*.

Fig. 14. Cellule **fongique.**



Organisation et développement du thalle

Les mycètes sont des thallophytes ; leur appareil végétatif est un thalle unicellulaire (levure) ou le plus souvent filamenteux (mycélium).

Levure et pseudomycélium

La levure est une cellule ovoïde de quelques micromètres de diamètre présentant une capsule (extérieure à la paroi). Elle se reproduit par *bourgeonnement* (fig. 15.) : une petite hernie apparaît en un point de la surface d'une cellule mère, grossit et s'étrangle : c'est le bourgeon ou cellule fille. Le bourgeon peut :

- se détacher, grossir encore et bourgeonner à son tour ;
- rester collé à la cellule mère et former un *pseudomycélium* (ex. : les *Candidas*, (fig. 16.).

Fig. 15. **Bourgeonnement.**

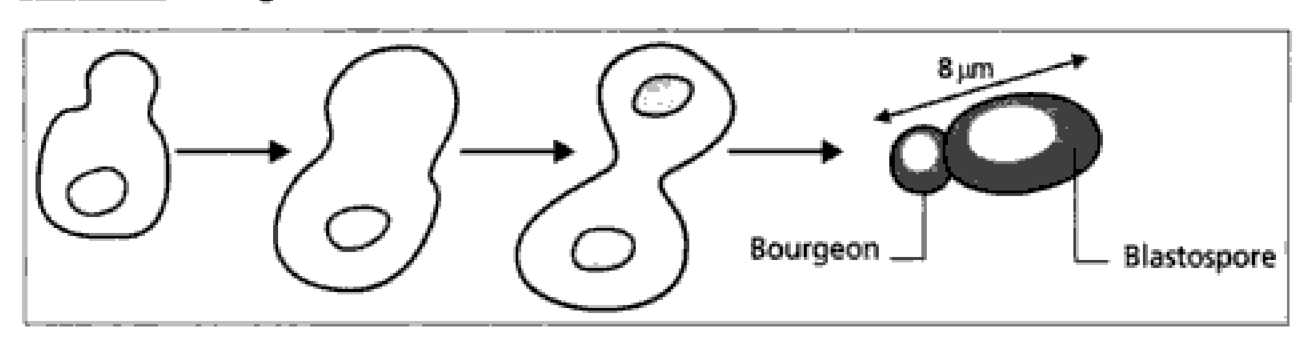
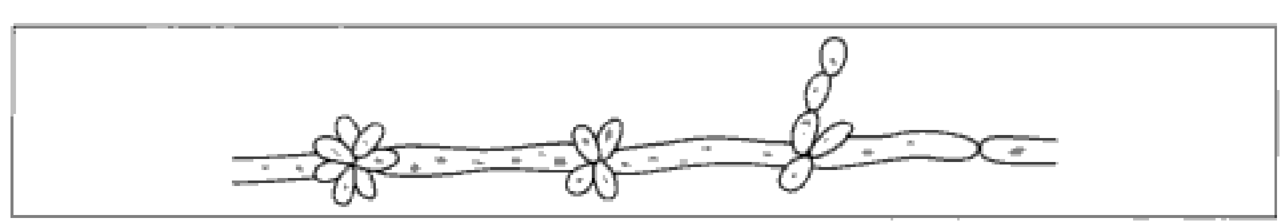


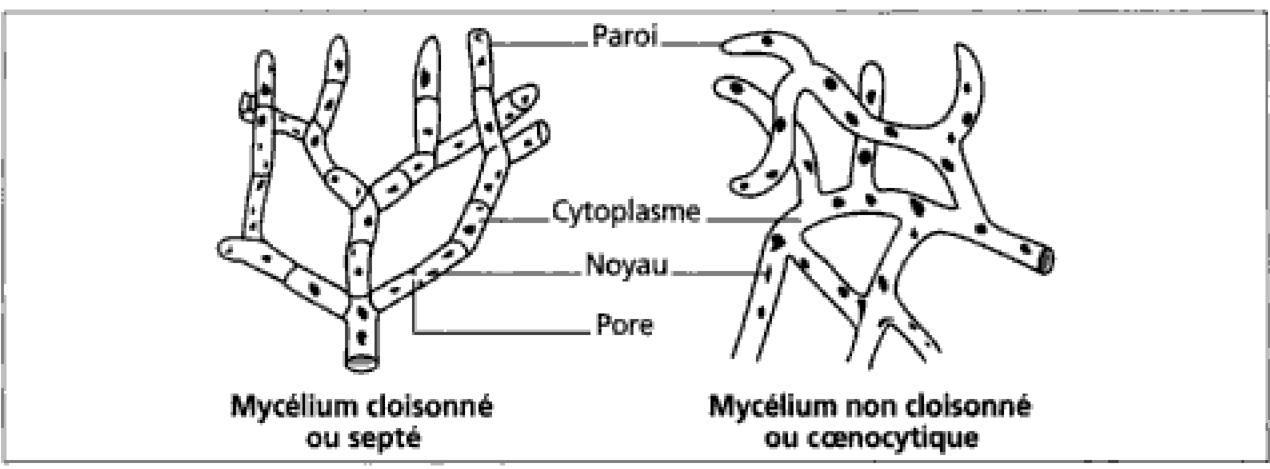
Fig. 16. **Pseudomycélium.**



Champignon filamenteux et mycélium

Le mycélium est constitué d'hyphes (fig. 17.). L'hyphe est un *élément tubulaire* d'un diamètre variable (de 1 à 30 mm) et pouvant être *coenocytique*, c'est-à-dire siphonné et non cloisonné, ou *septé*, c'est-à-dire interrompu par des cloisons transversales perforées qui limitent des articles pouvant correspondre entre eux. Chez les « champignons inférieurs », le mycélium n'est généralement pas cloisonné ; un nombre plus ou moins grand de noyaux cohabitent alors dans le cytoplasme commun.

Fig. 17. **Les hyphes.**



Moisissure

Le terme « moisissure » désigne tous les champignons d'aspect filamenteux ou poudreux se développant sur de nombreux substrats organiques, en particulier sur les aliments (les plus fréquents sont les *Aspergillus*).

Colonies de champignons

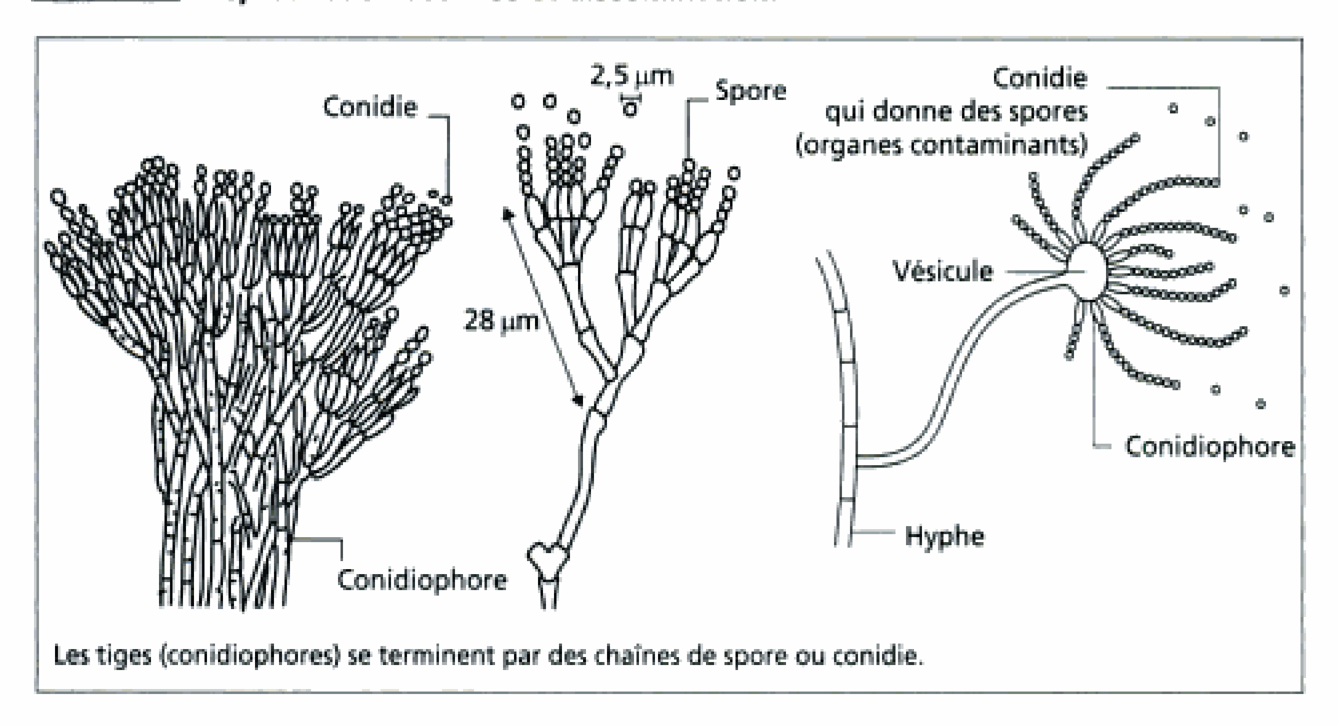
Les *colonies* de champignons filamenteux ou levures ont, dans des conditions données, une morphologie macroscopique caractéristique : forme, taille, structure, aspect de la surface, couleur, etc. Comme pour les bactéries, l'allure de la colonie permet d'orienter le diagnostic en cas de mycose.

Reproduction et dissémination

Tous les mycètes présentent une période de croissance végétative pendant laquelle leur mycélium exploite un substrat ; cette étape est suivie par la *reproduction sexuée ou asexuée*. Presque tous les mycètes se reproduisent en formant des *spores*.

Chez les mycètes inférieurs, la *reproduction asexuée* débute par la formation d'hyphes aériennes dont l'extrémité se transforme en une spore qui se détache et se dissémine par l'intermédiaire de l'eau ou du vent. Les spores présentes dans l'atmosphère peuvent affecter la santé de l'homme (rhinites allergiques, asthme), des animaux et des plantes.

Fig. 18. **Reproduction asexuée et dissémination.**

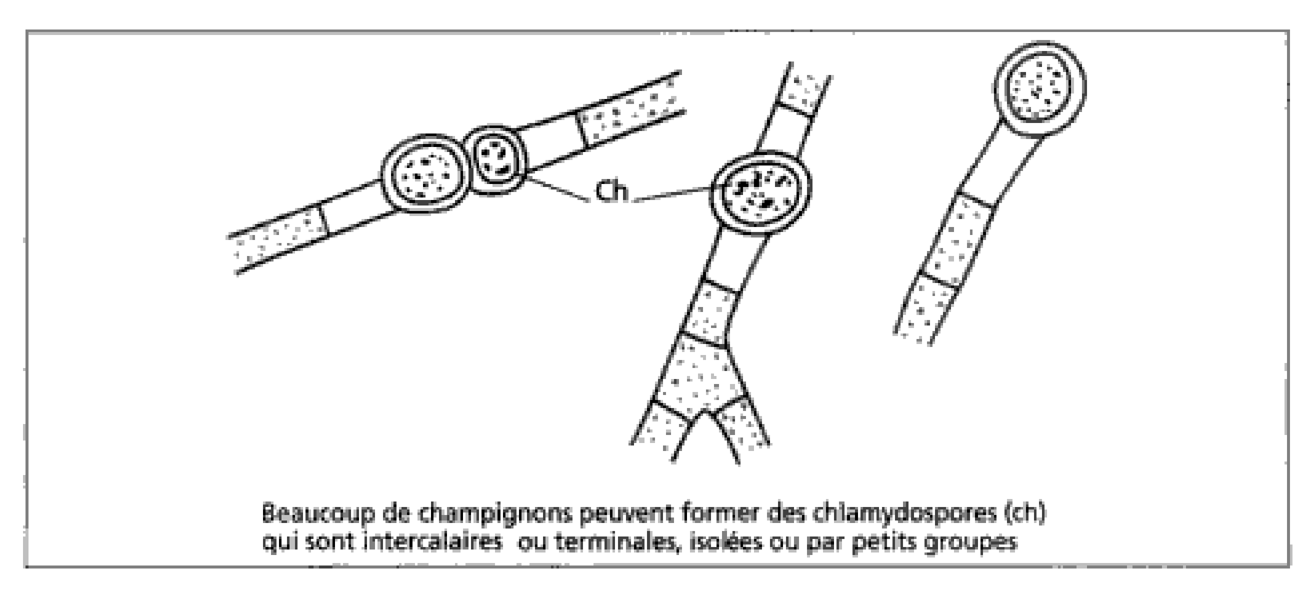


Les tiges (conidiophores) se terminent par des chaînes de spore ou conidie.

La *reproduction sexuée* est une succession de phases diploïde (à 2n chromosomes) et haploïde (à n chromosomes). Les mycéliums sont haploïdes et leur fusion donnera un individu diploïde. Ce mode de reproduction a essentiellement lieu quand les conditions du milieu changent ; elle permet le maintien de la diversité génétique. Les spores sexuées ne sont pas disséminées.

Les *spores de résistance* (Fig. 19.) sont des cellules déshydratées au métabolisme réduit ; très résistantes, elles peuvent survivre très longtemps (plusieurs mois, voire plusieurs années).

Fig. 19. **Spores de résistance.**



Ch = chlamydospore ou spore de résistance.

Métabolisme fongique

Les champignons sont *hétérotrophes* et se nourrissent par *absorption* comme les végétaux ; les nutriments sont dissous dans l'eau et passent par osmose à travers la paroi de la cellule fongique.

Besoins en eau	Indispensable pour *absorber* les nutriments
Nutrition carbonée	Substrats organiques comme source de carbone et d'énergie ; carbone obtenu par saprophytisme, symbiose ou parasitisme
Facteurs de croissance et vitamines	Indispensables en quantités infimes
Température	*Mésophiles* pour la plupart
pH	Colonisation des milieux acides (pH entre 4 et 6) qu'ils acidifient encore plus par leur activité (respiration, sécrétion d'acide organique)
Respiration	Aérobies pour la plupart mais certaines espèces comme les levures sont capables de vivre dans des milieux à faible teneur en O_2, en utilisant la fermentation
Fermentation	La fermentation alcoolique est la transformation des *sucres* (du jus de raisin, par exemple) en *éthanol et dioxyde de carbone* en l'absence d'O_2 et grâce à la levure, agent de fermentation dont il existe un très grand nombre d'espèces : • *Saccharomyces cerevisiae* (levure de bière) utilisée en brasserie et en boulangerie (le dioxyde de carbone sert à faire lever la pâte) • *Saccharomyces ellipsoideus*, agent de la vinification • *Saccharomyces fragilis*, utilisé pour la champagnisation, etc.)

Fermentation alcoolique

Le pouvoir de fermentation des levures est largement utilisé dans l'alimentation humaine : fabrication du pain ou des boissons fermentées. En 1857, Louis Pasteur découvre que la *fermentation alcoolique* est due à l'activité métabolique de la *levure de bière.* Appelé par les brasseurs du nord de la France pour trouver les causes d'incidents de fabrication, il établit que le phénomène se déroule en l'absence d'oxygène ; les levures demeurent saines et peuvent se multiplier lors du processus.

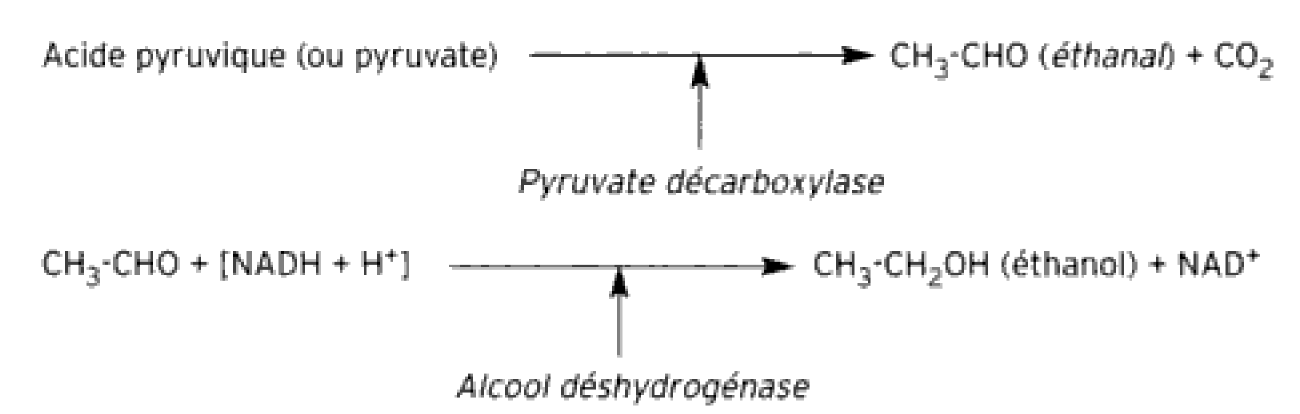
La fermentation alcoolique est la transformation des *sucres* (saccharose, fructose, glucose, mannose) en *éthanol et dioxyde de carbone.*

- **Réaction n° 1**

  Glucose → pyruvate

- **Réaction n° 2**

  Fermentation qui se déroule en deux étapes, grâce à une levure



Les agents de la fermentation alcoolique sont :

- principalement les *levures* dont il existe un très grand nombre d'espèces :
  - *Saccharomyces cerevisiae* (levure de bière) utilisée en brasserie et en boulangerie ;
  - *Saccharomyces ellipsoideus*, agent de la vinification ;
  - *Saccharomyces fragilis*, utilisé pour la champagnisation, etc.
- des moisissures comme *aspergillus, pénicillium, mucor.*

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

21. Vrai ou faux ?

a) Les chromosomes de la cellule fongique sont protégés par une membrane.
b) La cellule fongique est auxotrophe.
c) La cellule fongique possède une paroi.
d) La chlamydospore est une spore de dissémination.
e) La fermentation lactique se fait grâce à des bactéries, la fermentation alcoolique grâce à des levures.
f) La conidie est une spore issue d'une reproduction asexuée.
g) La fermentation se fait en l'absence d'oxygène.
h) La cellule fongique est l'élément de base des mycètes.
i) Les levures et moisissures se développent à 4 °C.

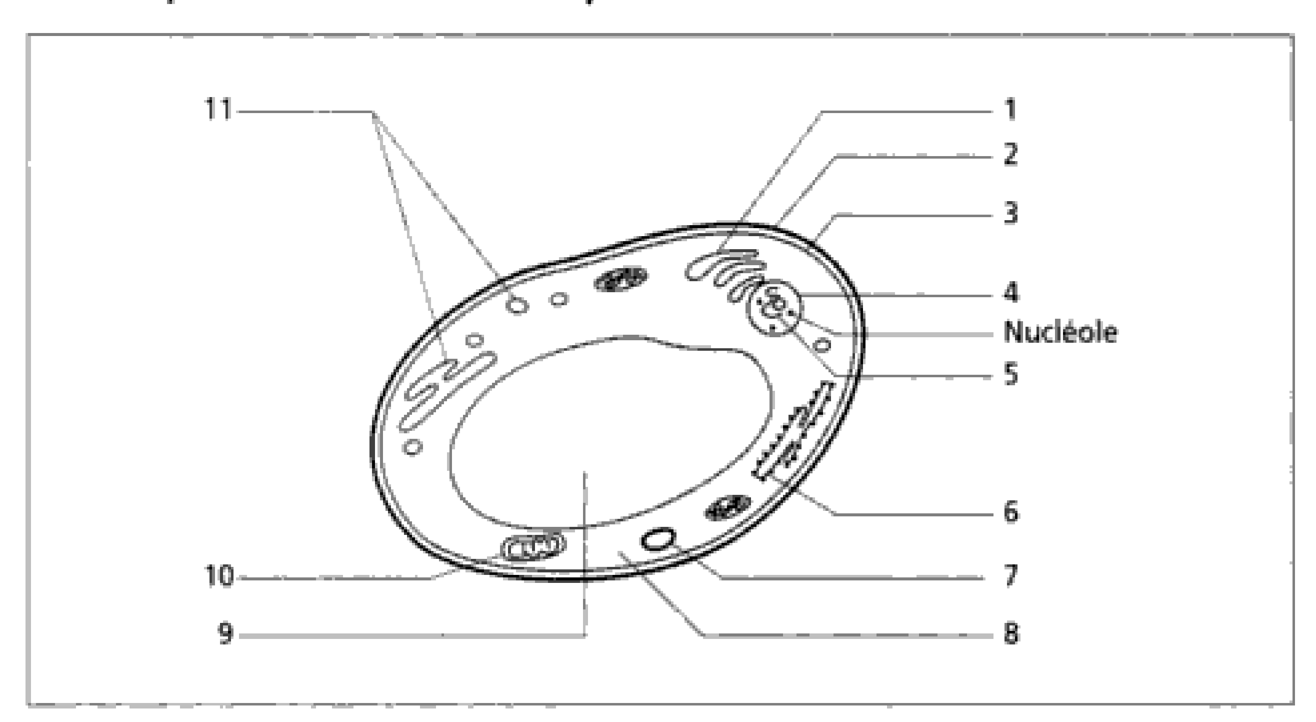
j) Les mycètes présentent une reproduction asexuée et une reproduction sexuée.

22. Indiquez les deux types de mycélium en précisant celui qui est le plus fréquent chez les mycètes responsables de mycose.

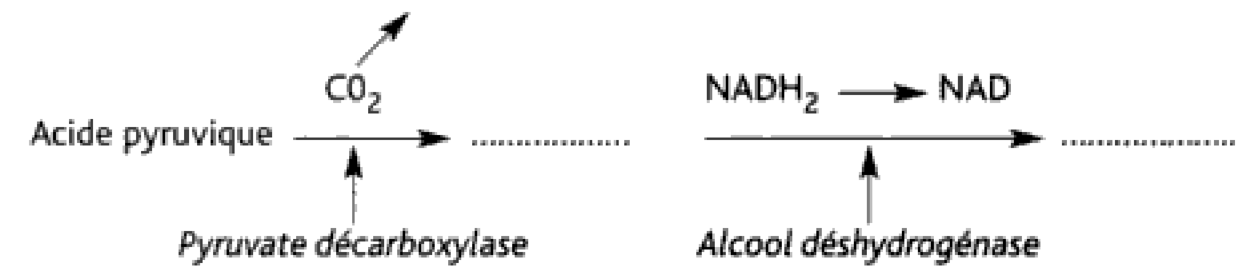
23. *Candida albicans* est un germe saprophyte qui ne prolifère et devient pathogène qu'en présence de facteurs favorisants. Citez deux de ces facteurs.

24. La levure de bière a besoin, entre autres, de vitamine B_1 pour se développer ; que représente la vitamine B_1 ?

25. Complétez le schéma suivant après lui avoir donné un titre :



26. Nommez un mycète capable de réaliser la fermentation alcoolique ; complétez la réaction suivante (NDA) :



■ *Réponses*

21. *Vrai ou faux : a) Vrai, la cellule fongique est eucaryote. b) Faux. c) Vrai. d) Faux, c'est une spore de résistance* (Candida). *e) Vrai. f) Vrai. g) Vrai. h) Vrai. i) Faux. j) Vrai.*

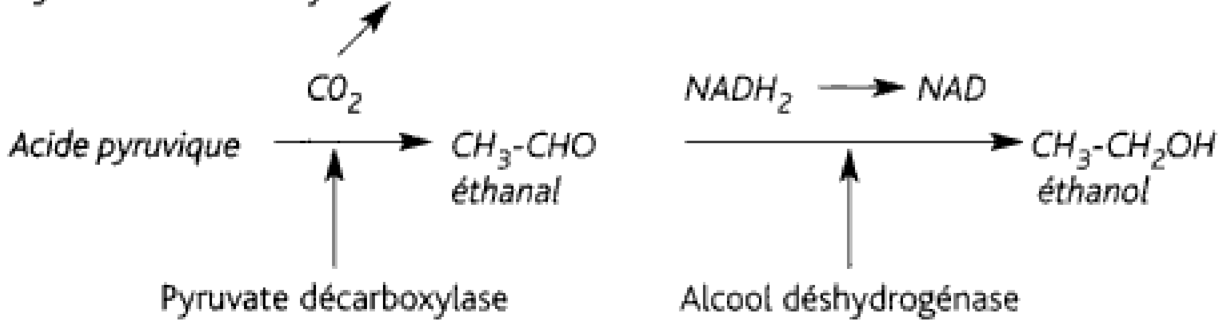
22. *Types de mycélium : septés (le plus fréquent chez les mycètes responsables de mycoses) et non septés.*

23. *Humidité, chaleur, pH acide.*

24. *La vitamine B_1 est un facteur de croissance.*

25. *Cellule fongique : 1) Appareil de Golgi. 2) Paroi. 3) Membrane cytoplasmique. 4) Noyau. 5) Chromosome. 6) Réticulum endoplasmique. 7) Plasmide. 8) Cytoplasme. 9) Vacuole. 10) Mitochondrie. 11) Ribosomes.*

26. *Mycète :* Saccharomyces cerevisiae



CAS DE COMPTOIR

Questions

10. Anne D, 20 ans, consulte sa gynécologue pour un prurit vulvaire et vaginal associé à des pertes blanches épaisses. Après examen, sa gynécologue suspecte une mycose à *Candida albicans* consécutive à une antibiothérapie.

a) Indiquez à quel type de champignon appartient le *Candida albicans*.
b) Schématisez la cellule fongique qui le constitue.
c) Indiquez son mode de développement.
d) Le *Candida albicans* peut former une colonie sous forme de pseudomycélium. Définissez et décrivez le pseudomycélium.
e) La gynécologue lui a prescrit, entre autres, du Gyn Hydralin® pour sa toilette (matin et soir pendant deux semaines). Sachant que le Gyn Hydralin® est une solution alcaline (pH 8,5) de glycocolle, justifier cette prescription.
f) Indiquez pourquoi *Candida albicans* se développe bien au niveau de la muqueuse vaginale.

11. Florence F., 35 ans, présente une onychomycose sous-unguéale au niveau du gros orteil du pied droit. Son ongle de teint brun jaunâtre s'épaissit et devient parfois douloureux. L'examen mycologique du prélèvement de l'ongle a confirmé l'origine dermatophytique des lésions (*Trichophyton rubrum*).

a) Indiquez à quel type de champignon appartient *Trichophyton rubrum*.
b) Les colonies de *Trichophyton rubrum* sont-elles duveteuses ou lisses ?
c) Décrivez la structure de *Trichophyton rubrum*.
d) Le médecin lui a prescrit du Lamisil® (terbinafine), fongicide qui agit en bloquant la biosynthèse de l'ergostérol. Dans quelle structure de la cellule fongique trouve-t-on les ergostérols ?
e) Le *Trichophyton rubrum* se développe bien sur les sols des piscines. Pourquoi ?

12. L'aspergillose est une mycose le plus souvent pulmonaire provoquée par un champignon filamenteux (moisissure) du genre *Aspergillus*. *Aspergillus* produit de très nombreuses spores à dissémination aérienne que l'homme peut inhaler. L'*Aspergillus* (répondre par oui ou non) :

a) peut produire un pseudomycélium ;
b) est une cellule procaryote ;
c) forme des colonies duveteuses ;
d) présente un mycélium septé.

Indiquez le nom donné aux spores de dissémination ainsi que le nom de l'élément qui les porte.

13. Mycoses et facteurs favorisants.
Les mycoses sont favorisées, entre autres, par la macération, la toilette avec un savon acide, le diabète, le port de chaussures ou de vêtements synthétiques. Expliquez pourquoi.

■ *Réponses*

10. *Candidose d'Anne D.*

a) *Levuriforme.*

b) Cf. fig. 14.

c) *Le bourgeonnement* (cf. fig. 15.).

d) *Les bourgeons, issus de la cellule mère par reproduction asexuée, restent collés entre eux et forment le pseudomycélium.*

e) Candida albicans *se développe en milieu acide. En alcalinisant le milieu, on empêche son développement.*

f) *La muqueuse vaginale est un milieu humide (l'eau est indispensable au* Candida *pour absorber ses nutriments) où la température est à 37 °C (comme la plupart des champignons,* Candida *est mésophile) ; le pH acide de la muqueuse vaginale est favorable à son développement.*

11. *Onychomycose de Florence F.*

a) Trichophyton rubrum *est un dermatophyte, c'est-à-dire un champignon filamenteux.*

b) *Duveteuses.*

c) Trichophyton rubrum *est formé d'hyphes septées ou cloisonnées qui constituent le mycélium* (cf. fig. 17.).

d) *Les ergostérols sont les constituants de la membrane cytoplasmique de la cellule fongique.*

e) *Les sols des piscines sont des milieux chauds et humides favorables au développement de* Trichophyton rubrum *puisqu'il a besoin d'eau pour se « nourrir » et qu'il est mésophile.*

12. *Aspergillose*

a) *Non, car c'est un mycélium et non une levure.*

b) *Non, c'est une cellule eucaryote.*

c) *Oui.*

d) *Oui.*

Ses spores sont des conidies portées par les conidiophores.

13. *Mycose*

La macération produit un milieu chaud et humide.

Le savon acide acidifie la peau, or les mycètes se développent bien à des pH de 4 à 6.

Le diabète se traduit par une hyperglycémie, or les mycètes « aiment » le sucre.

Les vêtements synthétiques n'absorbent pas la sueur et favorisent donc la macération.

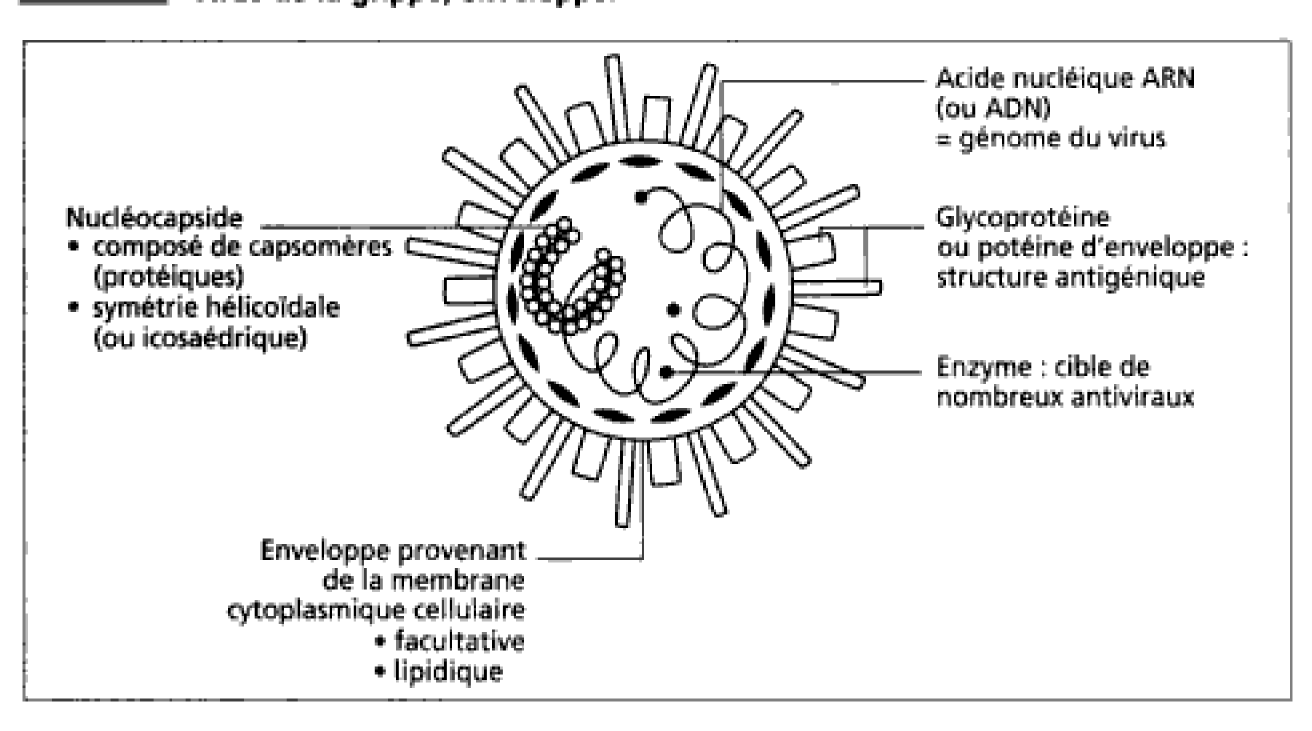
CHAPITRE 4

Virus

Le virus, mille fois plus petit qu'une bactérie, visible au microscope électronique, est dépourvu de structure de type cellulaire (ni noyau, ni cytoplasme, ni organites cellulaires). Il doit pénétrer dans une cellule hôte pour vivre et se multiplier. C'est un parasite intracellulaire obligatoire.

Structure

Fig. 20. **Virus de la grippe, enveloppé.**



- **Il ne peut pas se reproduire seul : un seul acide nucléique.**
- **L'enveloppe rend le virus plus fragile.**

Classification et nomenclature

Classification

La classification se fait selon :

- la nature du *matériel génétique* : ADN ou ARN ;
- la symétrie de la *capside* : hélicoïdale ou icosaédrique ;
- la présence ou l'absence de l'*enveloppe*.

Exemples :
- *Herpes virus :* ADN, icosaédrique, enveloppé ;
- *Influenza virus :* ARN, hélicoïdal, enveloppé ;
- *Rotavirus :* ARN, icosaédrique, non enveloppé.

Nomenclature

Le virus de la grippe aviaire est :



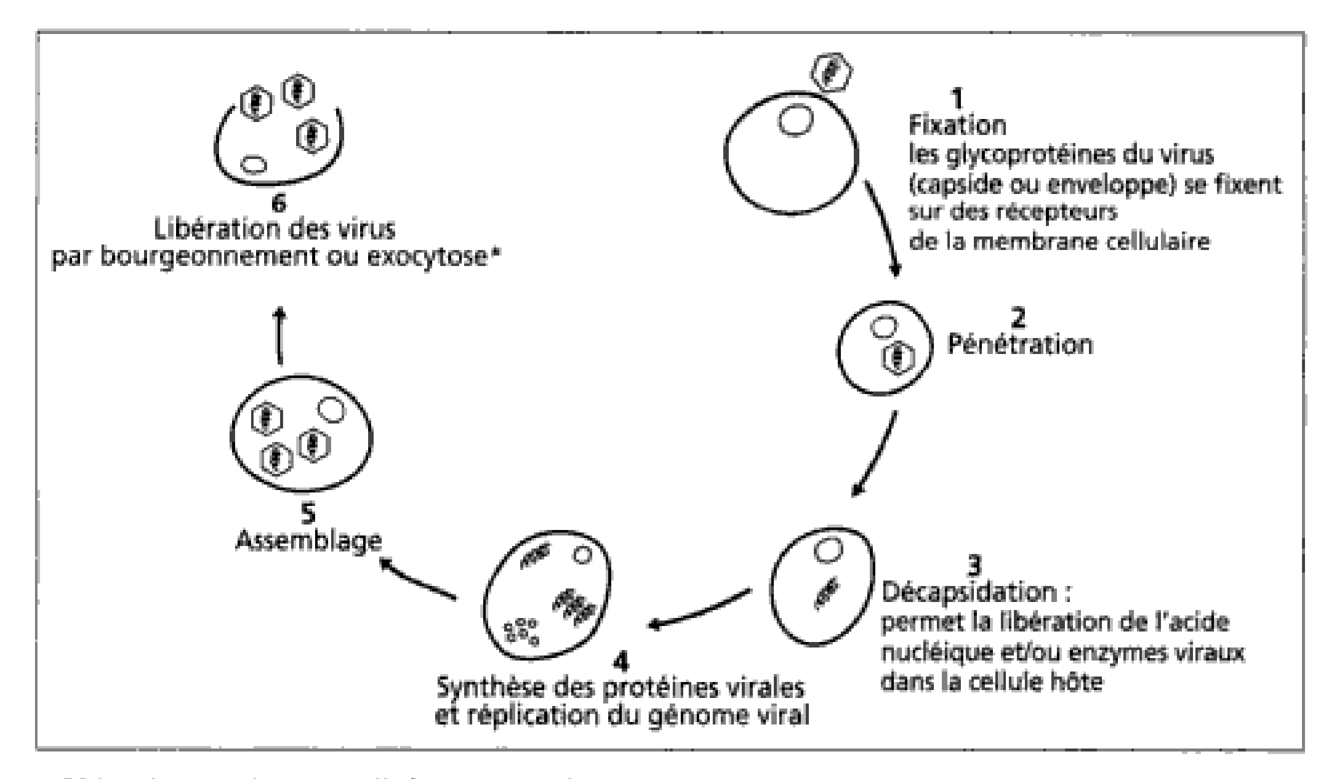
Les *Influenza virus* appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae.

Multiplication

Du fait de sa structure rudimentaire, le virus ne peut se multiplier qu'en utilisant à son profit le matériel enzymatique d'une autre cellule ; il est donc un parasite intracellulaire obligatoire. Tous les virus, qu'ils soient à ADN ou à ARN, présentent les mêmes étapes pour leur cycle de multiplication.

Exemple : cycle du virus de la grippe (*Influenza*).

Fig. 22. **Cycle du virus de la grippe.**



* Si le virus est nu, la libération se fait par lyse de la cellule.

Principaux virus humains pathogènes

Hépatites

▸ Hépatite C

La prescription :
- Pegasys® 180 µg : 1 injection SC/semaine ;
- Copegus® 200 µg : 2 le matin et 3 le soir ;
- Doliprane® 500 mg.

Qsp 1 mois.

Cette prescription est utilisée pour le traitement d'une hépatite C due à un virus à ARN du genre Flavivirus (famille Togoviridae).

▸ Hépatite B

La prescription :

- Zeffix® 100 mg : 1 comprimé par jour ;
- Avocardyl® LP 160 mg : 1 gélule par jour.

QSP 1 mois.

Cette prescription est utilisée pour le traitement d'une hépatite B due à un virus à ADN de la famille des *Hepadnaviridae.*

▸ Hépatite A

Hépatite « alimentaire » due à un *entérovirus* (famille des *Picornaviridae*)

Herpes virus

Michèle C., 28 ans, souffre d'herpès génital de façon récurrente ; le médecin lui a prescrit l:

- Zelitrex® 500 mg : 1 comprimé matin et soir pendant 7 jours ;
- Profénid® 100 mg : 1 comprimé matin et soir pendant 3 jours ;
- Di-Antalvic® : 2 gélules matin, midi et soir pendant 3 jours ;

Le virus responsable de son herpès génital est HSV2 (*Herpes simplex virus* de type 2) ; HSV1 est responsable de l'herpès labial.

Les autres *Herpes virus* responsables de maladies chez l'homme sont :

- VZV (virus zona varicelle) : varicelle (primo-infection), zona (résurgence) ;
- CMV (cytomégalovirus) : infections congénitales, néonatales, chez l'immunodéprimé et le transplanté rénal ;
- EBV (virus d'Epstein-Barr) : mononucléose infectieuse.

Grippe

Paul L., 80 ans, a la grippe ; son médecin lui a prescrit :

- Tamiflu® 75 mg : 1 gélule matin et soir pendant 5 jours ;
- Poléry : 1 cuillerée à soupe matin, midi et soir ;
- Efferalgan® 500 : 1 ou 2 cp matin, midi, soir.

Qsp 6 jours.

Les virus responsables de la grippe sont des *Influenzavirus* (famille des *Orthomyxoviridae*). Dans ce genre, on distingue trois types ou espèces : A, B et C.

ROR® (PRIORIX®)

Le ROR est le vaccin de la rougeole-oreillons-rubéole. Le virus de la rougeole (*Morbillivirus*) et le virus ourlien responsable des oreillons sont des *Paramyxovirus.* Parmi les autres virus appartenant à ce genre, on trouve :

- *Parainfluenzae* 1, 2, 3, 4 responsables de rhinites, pharyngites, laryngites ou trachéites ;
- VRS (virus respiratoire syncytial) responsables d'inflammations banales des voies aériennes supérieures chez l'adulte et le grand enfant et de bronchiolites chez le nourrisson.

La rubéole est due à un virus du genre *Rubivirus* (famille des *Togoviridae*) ; le virus responsable de la fièvre jaune (*Arbovirus*) appartient également à cette famille.

Autres virus

- Les *Adénovirus*, responsables d'infections respiratoires, digestives, conjonctivites, adénites.
- Les *Rotavirus*, responsables de gastro-entérites, diarrhées infantiles.
- Les *Entérovirus* : *Poliovirus* (poliomyélite), *Virus coxackie* (myocardite), *Rhinovirus* (rhinite).

Rétrovirus

Très répandus dans le monde animal, ils sont la cause de différentes formes de cancer, d'immunodéficience, dont le sida. Leur ARN (génome) se transforme en ADN grâce à la transcriptase inverse ; cet ADN viral s'intègre dans celui de la cellule hôte pour s'exprimer ensuite pendant toute la vie de la cellule.

Les *Lentivirus* font partie de cette famille et sont responsables de pathologies à évolution lente. L'exemple le plus connu est le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) responsable du sida. Les *Oncornavirus* sont également des rétrovirus.

Virus oncogènes

Les virus oncogènes, en s'intégrant au génome de la cellule, entraînent une modification génétique définitive de cette dernière qui se transforme en cellule cancéreuse. À côté des *Oncornavirus* (à ARN) responsables de tumeurs cancéreuses, leucémie, on trouve :

- *Papillomavirus* (à ADN) : verrues, carcinome du col de l'utérus ;
- virus de l'hépatite B (à ADN) : hépatocarcinome ;
- virus d'Epstein-Barr (à ADN) : lymphome de Burkitt, carcinomes nasopharyngiens ;
- KSHV, coïnfection par le VIH : sarcome de Kaposi.

Virus et antiviraux

Les antiviraux agissent :

- *au niveau de la fixation* : Fuzeon® inhibe la fixation du VIH sur les LT4 (lymphocytes T4) ;
- *sur la pénétration-décapsidation* : Mantadix® est actif contre *Influenza virus*.
- *sur les enzymes nécessaires à la duplication du génome* :
  - les -ciclovir (aciclovir, valaciclovir) agissent sur les Herpes virus ;
  - les inhibiteurs de la transcriptase inverse (Retrovir®, Epivir®, Ziagen®, etc.) agissent sur le VIH ;
  - les inhibiteurs de l'intégrase* (Isentress®) ;
- *sur la maturation* : les -NAVIR inhibent les protéases, enzymes nécessaires à la maturation du VIH ;
- *sur la libération* : le Tamiflu®, en inhibant la neuraminidase des *Influenza virus*, empêche la libération des particules virales de la cellule contaminée ;
- *les interférons* (Pegasys®, etc.) : protéines d'origine cellulaire protégeant d'autres cellules contre les virus et utilisées dans le traitement des hépatites chroniques B et C, des papillomatoses (*Papillomavirus*) et du sida.

* L'intégrase est un enzyme du VIH permettant l'intégration de l'ADN viral à l'ADN de la cellule.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

27. Donnez la définition du virus.

28. **Citez les éléments toujours présents chez les virus.**

29. **Citez les critères de classification des virus.**

30. **Citez, dans l'ordre chronologique, les grandes étapes de la multiplication de l'*Influenza virus*, responsable de la grippe.**

31. **Le VIH, responsable du sida, est un *rétrovirus* : donnez la définition de ce terme.**

32. **Les *Papillomavirus* sont des virus oncogènes ; donnez la définition d'un virus oncogène.**

33. **Complétez le tableau suivant :**

Virus	Pathologie
	Varicelle
Adénovirus	
	Mononucléose infectieuse
Influenzavirus (*Myxovirus*)	
	Rougeole
	Hépatite C
	Gastro-entérite, diarrhées
	Poliomyélite
HSV1 (*Herpes simplex virus*)	Herpès labial

34. **Expliquez pourquoi le virus doit pénétrer dans une cellule hôte pour proliférer.**

35. **Le VIH virus enveloppé est plus fragile que les *Adénovirus* (virus nus) : pourquoi ?**

36. **L'AZT (Retrovir®) est un inhibiteur de la transcriptase inverse. Expliquez pourquoi il est utilisé dans le traitement du sida.**

37. **Vrai ou faux ?**
a) Le virus possède ADN et ARN.
b) Le virus est toujours protégé par une enveloppe.
c) La capside est toujours présente.
d) La rétrotranscriptase inverse permet de traduire l'ADN viral en ARN viral.
e) Un virus oncogène peut être à l'origine d'un cancer.

38. **Listez les deux symétries possibles d'une capside ; pour chaque symétrie, donnez un exemple.**

■ *Réponses*

27. *Un virus est un micro-organisme à la limite du monde vivant dans la mesure où, ne possédant qu'un seul acide nucléique, il est incapable de se reproduire seul ; il est tributaire d'une cellule hôte dans laquelle il « prendra » l'acide nucléique qui lui manque.*

28. *Éléments toujours présents : un acide nucléique, capside (capsomères) et glycoprotéines.*

29. *Critères de classification d'un virus : nature de l'acide nucléique, géométrie de la capside, présence ou non d'une enveloppe.*

30. *Étapes de la multiplication de l'*Influenzavirus *: fixation à la cellule hôte, pénétration, décapsidation, synthèse des protéines virales et réplication du génome viral, assemblage, libération des virus par exocytose.*

31. *Un rétrovirus est un virus à ARN qui possède une transcriptase inverse dont le rôle est de transformer l'ARN viral en ADN viral à l'intérieur de la cellule hôte.*

32. *En s'intégrant au génome de la cellule, le virus oncogène entraîne une modification génétique définitive de cette dernière qui se transforme en cellule cancéreuse.*

33. *Tableau à compléter :*

Virus	Pathologie
VZV	Varicelle
Adénovirus	Infections respiratoires, digestives, conjonctivites, adénites
EBV	Mononucléose infectieuse
Influenzavirus (*Myxovirus*)	Grippe
Paramyxovirus	Rougeole
Flavivirus	Hépatite C
Rotavirus	Gastro-entérite, diarrhées
Poliovirus (entérovirus)	Poliomyélite
HSV1 (*Herpes simplex virus*)	Herpès labial

34. *Pour se multiplier, un organisme vivant doit posséder ADN et ARN, or les virus ne possèdent qu'ARN ou ADN ; le virus doit donc aller chercher dans une cellule hôte l'acide nucléique manquant.*

35. *L'enveloppe fragilise le virus et le rend moins résistant dans le monde extérieur.*

36. *Le sida est dû au VIH qui est un rétrovirus ; comme tous les rétrovirus, il possède donc une transcriptase inverse ; l'AZT (Retrovir®), en inhibant cette enzyme, permet un ralentissement de la multiplication du VIH.*

37. *Vrai ou faux : a) Faux. b) Faux. c) Vrai. d) Faux, elle permet la transcription de l'ARN viral en ADN viral. e) Vrai.*

38. *Capside : symétrie icosaédrique ou cubique,* Herpes virus *et symétrie hélicoïdale,* Influenza virus.

CHAPITRE 5

Agents antimicrobiens

Définitions

Antisepsie

Opération curative au résultat momentané permettant *au niveau des tissus vivants* d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus présents au moment de l'opération.

Désinfection

Opération au résultat momentané permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus sur des *milieux inertes* contaminés (matériel, mobilier, sols, murs, etc.).

Asepsie

Ensemble de mesures *préventives* permettant d'empêcher tout apport exogène de micro-organismes au niveau des surfaces *inertes* ou *biologiques*, ou au niveau des *fluides*.

Stérilisation

Destruction des micro-organismes par les différents agents physiques ; opération au résultat *durable* permettant d'éliminer ou de tuer les micro-organismes présents dans le *milieu inerte*. La matière stérilisée le reste jusqu'à l'ouverture du conditionnement, en respectant la date limite d'utilisation. Le principal problème de la stérilisation est la destruction des spores.

Agents physiques

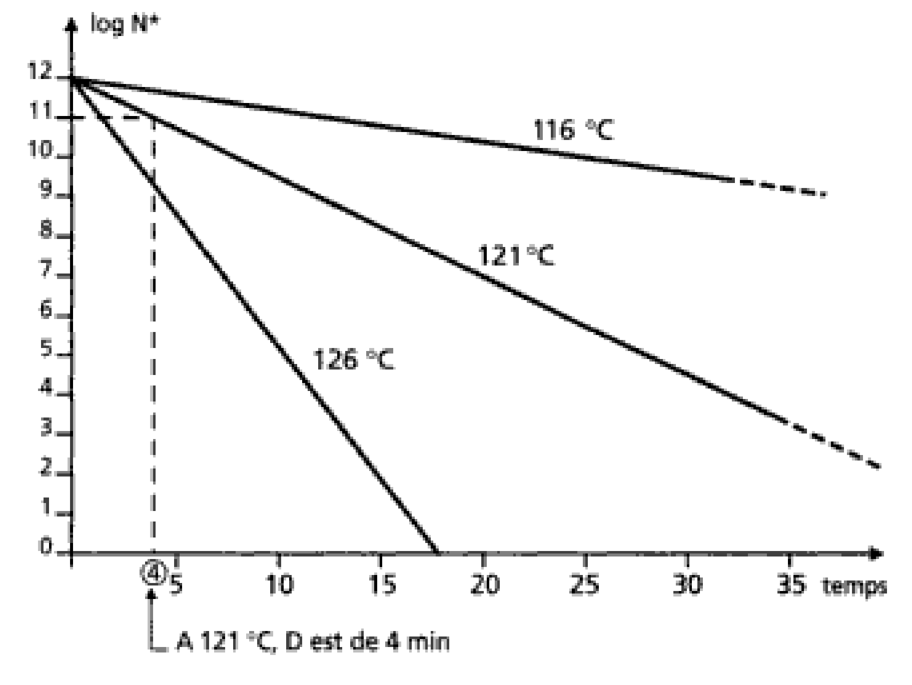
Chaleur humide ou sèche

Paramètres de stérilisation	• Température • Temps Ils sont inversement proportionnels
Temps de réduction décimale	• Temps nécessaire pour détruire 90 % de la population bactérienne. Donc, au temps D, il ne reste que 10 % de bactéries vivantes • Détermination par les courbes « cinétiques d'inactivation »

Chaleur sèche	• Carbonisation des matières organiques • Dans un four Poupinel (ou four Pasteur), mais aussi par flambage des instruments • Stérilisation de : – matériel métallique – objets en porcelaine : filtres, mortiers, etc. – aiguilles et matériels de dissection – verrerie – silicone
Chaleur humide • Températures et temps plus faibles que par la chaleur sèche • Actuellement le procédé le plus utilisé *Exemple :* la pasteurisation	• Coagulation du cytoplasme et dénaturation irréversible des enzymes • Réalisée dans des autoclaves • Régie par trois paramètres : température et pression, hygrométrie, temps • Stérilisation de : – instruments de chirurgie, matériel de laboratoire, etc. en métal (sauf en chrome et nickel) – matières plastiques : sondes, biberons, etc. – caoutchouc : gants, matériel de chirurgie, etc. – textiles – milieux de culture sauf ceux qui contiennent de l'albumine (protéine) – conserves industrielles

Cinétique d'inactivation par la chaleur

Après diverses études et expériences, on a pu établir une cinétique (vitesse) d'inactivation par la chaleur. Le nombre de micro-organismes survivant à un traitement stérilisant décroît exponentiellement avec le temps. Pour le *Bacillus thermophilus*, on obtient la courbe suivante :



* Log N représente la population de micro-organismes.

> **Pasteurisation**
> **La pasteurisation, stérilisation par chaleur humide, est un procédé mis au point par Pasteur pour décontaminer le vin. Le produit à stériliser est chauffé à 62 °C pendant trente minutes. Les spores n'étant pas totalement détruites, la reproduction des micro-organismes est possible au bout d'un certain temps.**

Radiations : ionisantes, non ionisantes

Radiations ionisantes	• Rayons X, bêta ou gamma • Les produits obtenus sont ionisés... mais non radioactifs • Cible = ADN cellulaire • Stérilisation : – matériel thermosensible – matériel de suture – matériel à usage unique – produits pharmaceutiques, etc.
Radiations non ionisantes Plutôt procédé de désinfection que de stérilisation	• Rayons ultraviolets (UV) • Altération de la structure chimique • Destruction de la plupart des micro-organismes, sauf les spores • Stérilisation – locaux – certains liquides – certains matériels

Filtration stérilisante

- *Principe* : passage de la substance à stériliser à travers un filtre qui retient les particules solides dont la taille est supérieure à 0,22 mm ; il *retient les plus petites bactéries mais pas les virus.*
- *Domaines d'utilisation* : stérilisation de liquides :
  - au laboratoire ;
  - en pharmacie hospitalière (pour des patients à haut risque) ;
  - au bloc opératoire (eau de lavage des mains) ;
  - dans l'industrie pharmaceutique (liquides thermosensibles) ;
  - dans l'agroalimentaire (décontamination des eaux de table).

Stérilisation par les gaz

Oxyde d'éthylène	• Gaz dangereux : de nombreuses précautions sont à prendre • Dans l'industrie pharmaceutique et dans les « gros » hôpitaux pour la stérilisation du matériel à usage unique thermosensible (inscrit à *La Pharmacopée française*)
Formaldéhyde	Stérilisation des matières plastiques thermosensibles, uniquement dans l'industrie non pharmaceutique (non inscrit à *La Pharmacopée française*)

Agents chimiques

Antiseptiques et désinfectants

Antiseptiques et désinfectants provoquent la mort des micro-organismes par réaction chimique avec ses différentes structures : ADN, ribosomes, membrane cytoplasmique, paroi.

Cette réaction chimique est fonction de :
- la concentration ;
- la température ;
- le temps de contact ;
- l'acidité et le pH ;
- des substances interférentes.

Antiseptiques	Mode d'action	Utilisations
Alcool à 60° ou à 70° modifié	Bactéricide (dénaturation des protéines), fongicide, mais non sporicide	Asepsie de la peau saine (injections)
Produits iodés Bétadine® (PVP ou poly-vinyl-pyrrolidone iodée)	• Oxydants par libération d'iode • Bactéricide, fongicide, sporicide faible, virucide	Asepsie de la peau saine et antisepsie des plaies
Chlorhexidine	Bactéricide (sauf les mycobactéries), virucide (VIH, herpès), fongistatique	Asepsie de la peau saine et antisepsie des plaies
Dérivés chlorés Soluté de Dakin®	• Oxydants par libération de chlore • Bactéricide, faiblement fongicide, virucide	• Asepsie de la peau saine • Irrigation des plaies en dilution
Ammoniums quaternaires Chlorure de benzalkonium, céthéxonium, cétrimide, etc.	• Tensioactifs cationiques • Bactériostatique (spectre étroit), fongistatique, virucide, non sporicide	• Asepsie de la peau saine : solution alcoolique • Antisepsie des plaies : solution aqueuse
Carbanilides (triclocarban) Septivon® Solubacter®, etc.	• Bactériostatique (spectre très étroit), fongicide (*trichophyton*), non sporicide	Traitement d'appoint et prévention des infections dermatologiques

Tab. 5. **Les antiseptiques**

▸Choix de l'antiseptique

Un bon antiseptique doit posséder les qualités suivantes :
- large spectre ;
- bactéricide ;
- délai d'action rapide ;
- incolore (la coloration peut masquer une infection) et inodore.

Il existe quatre antiseptiques majeurs :

- **chlorhexidine** inactivée par les matières organiques, les savons (ne doit pas être utilisée dans le conduit auditif en cas de perforation du tympan) ;
- **dérivés iodés** (polyvinyl-pyrrolidone) contre-indiqués en cas d'allergie à l'iode, chez la femme enceinte et le nouveau-né (risque thyroïdien), sur les surfaces étendues, avec la mercurescéine (formation de dérivés toxiques) ;
- **dérivés chlorés** (Dakin®, Amukine®) ;
- **alcool à 60°-70°** : uniquement sur la peau non lésée (plaie fermée comme les boutons, par exemple).

▸ Antisepsie d'une plaie

L'antisepsie d'une plaie doit se faire en trois étapes :

- *nettoyage* à l'eau et au savon (ou antiseptique moussant pur sur la peau, dilué sur les muqueuses) pour éliminer les souillures, les matières organiques (pus, sang, etc.) qui peuvent inactiver l'antiseptique et le maximum de germes ;
- *rinçage* soigneux pour éviter les interactions entre savon et antiseptique ;
- *séchage* pour ne pas diluer l'antiseptique (une concentration suffisante de l'antiseptique est indispensable à son action) ;
- *application de l'antiseptique* pendant trente secondes au minimum, temps nécessaire à la destruction des germes par l'antiseptique.

Antibiotiques

▸ Antibiose, antibiotique ?

- *Antibiose :* fait qu'une espèce microbienne (pénicillium - champignon) met en échec une autre espèce microbienne (staphylocoque - bactérie).
- *Antibiotique :* substance qui possède la propriété de détruire une bactérie (effet *bactéricide*) ou d'inhiber sa croissance (effet *bactériostatique*).

▸ Classification

Famille	DCI	Exemples	Lieu d'action, bactéricide ou bactériostatique
Bêtalactamines Pénicillines	-cilline	Amoxicilline	Paroi Bactéricide
Céphalosporines	Cef-	Céfaclor (Alfatil®), céfuroxime (Zinnat®), céfixime (Oroken®)	
Macrolides	-mycine	Érythromycine, josamycine, roxithromycine, clarithromycine, azithromycine, spiramycine, etc.	Ribosomes Bactériostatique
Cyclines (ou tétracyclines)	-cycline	Tétracycline, doxycycline, minocycline, etc.	Ribosomes Bactériostatique
Quinolones première génération		Négram®, Pipram®, Apurone®	ADN (chromosome) Bactéricide
Fluoroquinolones	-floxacine	Ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine, norfloxacine, etc.	

Famille	DCI	Exemples	Lieu d'action, bactéricide ou bactériostatique
Aminosides	-micine et -mycine	Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	Ribosomes Bactéricide
Sulfamides	Sulfa–	Sulfaméthoxazole, sulfadiazine, etc.	Inhibe la synthèse de l'acide folique Bactéricide
Phénicolés	-phénicol	Thiamphénicol	Ribosomes
Nitro-imidazolés	-nidazole	Métronidazole (Flagyl®), tinidazole (Fasigyne®) etc.	ADN (chromosome) Bactéricide

▸ Modes d'action

- Les *bêtalactamines* (pénicillines et céphalosporines), en inhibant la synthèse de la muréine, empêchent la formation de la paroi ce qui entraîne la mort de la bactérie.
- Les *quinolones*, les *nitro-imidazolés*, inhibent l'ADN polymérase nécessaire à la synthèse de l'ADN, c'est-à-dire du chromosome de la bactérie ; n'ayant plus de code génétique, la bactérie meurt.
- Les *macrolides*, les *aminosides*, les *tétracyclines*, les *phénicolés*, en agissant sur les ribosomes, perturbent et empêchent la synthèse des protéines, donc des enzymes de la bactérie ; aucune réaction chimique n'est plus possible et la bactérie meurt.
- Les *sulfamides* empêchent la synthèse de l'acide folique, substance vitale pour certaines bactéries.

Remarque : les antibiotiques ont une action très différente de celle des autres médicaments : ils n'agissent pas directement sur un mécanisme physiologique de l'homme mais sur une bactérie hébergée ; l'éradication de la bactérie est le seul critère d'activité de l'antibiotique.

▸ Antibiotique bactéricide ou bactériostatique ?

En bactériologie clinique, le but le plus souvent recherché est l'inhibition de la prolifération bactérienne assurée par l'antibiotique *bactériostatique* en sachant que l'organisme est capable de se défendre contre les bactéries, même s'il n'a pas pu le faire pendant un temps ; son emploi n'est donc pas justifié chez un malade immunodéprimé (utilisation d'un antibiotique bactéricide).

▸ CMI et concentrations critiques

La CMI (concentration minimale inhibitrice) permet d'évaluer l'effet *bactériostatique* d'un antibiotique ; elle est la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle il n'y a pas de croissance visible, à l'œil nu, après 18 heures de culture à 37 °C.

Elle s'avère être un bon prédicateur de l'efficacité de l'antibiotique :

- quand elle excède une certaine valeur, l'échec thérapeutique est habituel ;
- quand elle est inférieure à une autre valeur, le succès est pratiquement assuré ;
- entre ces deux valeurs, la prédication est impossible.

L'activité *bactéricide* est évaluée par la CMB (concentration minimale bactéricide) : il s'agit de la plus faible concentration d'antibiotique qui ne laisse que 0,01 % des bactéries vivantes.

Un antibiotique est dit « bactéricide » quand sa CMI est proche de sa CMB.

Exemple : amoxicilline et pneumocoque. Extrait du Vidal, monographie de l'Amodex® (amoxicilline). Pharmacodynamie : *spectre d'activité antibactérienne.*
Concentrations critiques séparant les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières des résistantes :
S ≤ 4 mg/L et R > 16 mg/L.
CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/L et R > 2 mg/L.

Les bactéries détruites par une concentration d'amoxicilline ≤ 4 mg/L sont sensibles à l'amoxicilline ; celles qui ne sont pas détruites par une concentration d'amoxicilline > 16 mg/L sont résistantes à l'amoxicilline. Entre ces deux valeurs, les bactéries sont de sensibilités intermédiaires. Donc, en théorie au moins, le pneumocoque est sensible à l'amoxicilline.

▸ Résistance aux antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être naturellement inefficaces contre certaines bactéries (résistance naturelle) ou devenir inefficaces contre des bactéries au préalable sensibles à l'antibiotique (résistance acquise).

▹ *Résistance naturelle*

Certains antibiotiques sont naturellement inefficaces contre certaines bactéries. Cette résistance naturelle définit le *spectre d'action* de l'antibiotique. Elle est connue et se manifeste chez tous les individus de la population bactérienne considérée car elle est portée par le chromosome de la bactérie. Le spectre d'action peut être étroit, moyen, large, très large.

▹ *Résistance acquise*

La résistance acquise apparaît à la suite d'un mécanisme de mutation chromosomique ou extrachromosomique de la bactérie ; elle ne concerne qu'une proportion plus ou moins importante de bactéries.

Lors de la *mutation chromosomique*, une altération du chromosome entraîne la synthèse de protéines modifiées : paroi et membranes ne laissent plus passer l'antibiotique, la cible (enzyme, ribosome) ne fixe plus l'antibiotique, etc. Elle est relativement rare, mais elle est stable et héréditaire.

La *mutation extrachromosomique* ou *plasmidique* s'effectue par acquisition d'un plasmide, fragment d'ADN présent dans le cytoplasme.

Les plasmides transmettent des résistances multiples à différentes espèces bactériennes, car ils peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre.

Trois mécanismes permettent ces transferts de plasmide : la transduction, la transformation et surtout la conjugaison.

Lors de la conjugaison, un fragment de plasmide est transféré d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse (Fig. 6.).

La résistance acquise ne se manifeste que chez certaines bactéries ; les bactéries résistantes sont sélectionnées par l'utilisation de l'antibiotique et leur proportion s'accroît avec le temps.

▹ *Résistance aggravée*

Le problème de la résistance des bactéries est aggravé par :
- l'emploi prophylactique des antibiotiques ;
- l'usage inadapté et indifférencié des antibiotiques ; un bon exemple est donné par l'emploi systématique d'un antibiotique pour traiter une angine alors que 80 % des

angines sont virales (pour éviter cela, il existe maintenant un test qui permet au médecin de savoir si l'angine est due à un virus ou à une bactérie) ;

- l'administration aux volailles et autres animaux d'élevage, etc.

Les résistances aux antibiotiques sont de plus en plus nombreuses et aucune famille d'antibiotiques réellement nouvelle n'est en vue.

Ainsi, parmi les pneumocoques (responsables d'infections ORL et respiratoires), les résistances à la pénicilline étaient quasiment nulles en France, il y a quinze ans ; elles touchent aujourd'hui plus de 50 % des souches ! Autre exemple significatif : les *Haemophilus*, responsables de nombreuses infections ORL et respiratoires chez le petit enfant, ont vu leur résistance à la pénicilline doublée en deux ans (de 35 % à 70 %) en Île-de-France.

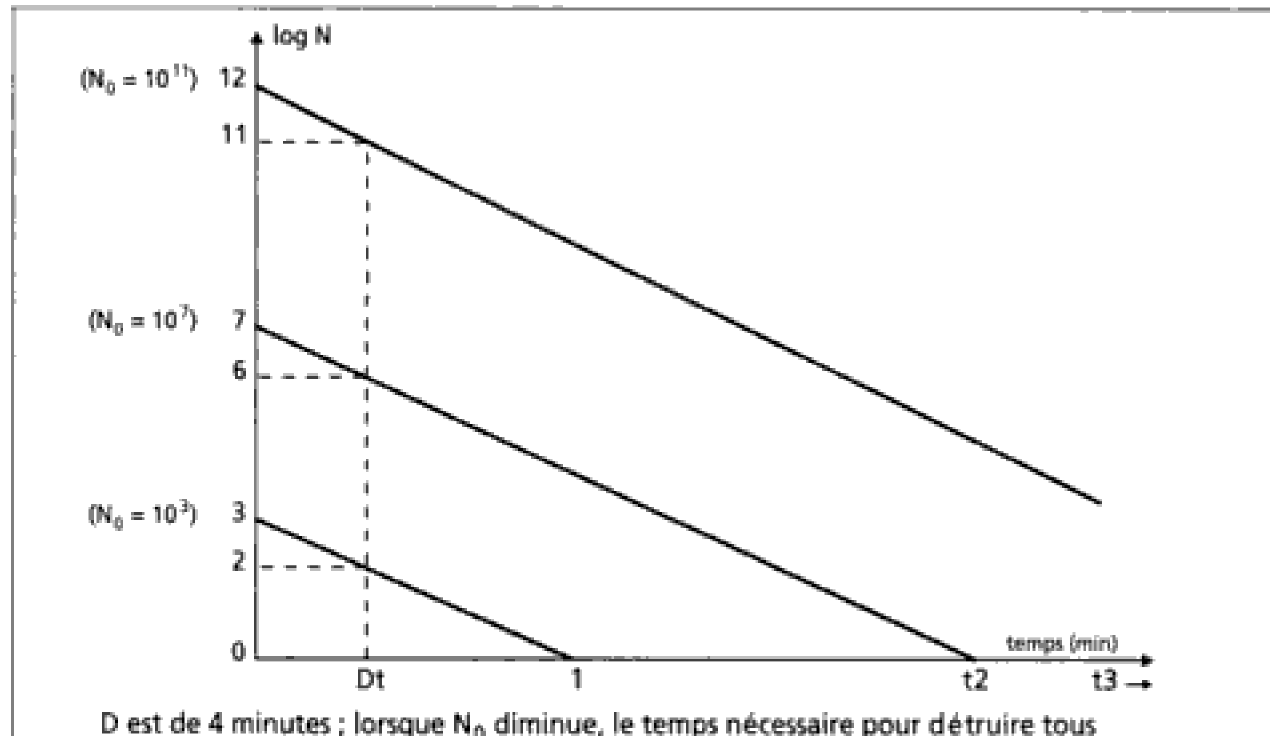
La prolifération de ces résistances pose de graves problèmes thérapeutiques, notamment dans les services de réanimation des hôpitaux. Le Pr Benoît Schlemmer de l'hôpital Saint-Louis à Paris estime qu'« il n'est pas interdit de penser que, un jour, on se trouvera devant une impasse thérapeutique ».

Nettoyage avant stérilisation

Parent pauvre de la stérilisation, de la décontamination et de l'asepsie, le nettoyage est souvent négligé, voire confié à du personnel non compétent, non formé ou mal informé. L'une des tâches essentielles des comités de lutte contre l'infection (CLIN) reste la réhabilitation de cette phase fondamentale qu'est le nettoyage.

Postulat : le temps de réduction décimale D est constant pour une bactérie donnée et une température donnée → *À une température donnée, plus le nombre de micro-organisme au départ est important plus le temps nécessaire pour les détruire sera important.*

Fig. 23 **Courbes d'inactivation thermique de Bacillus thermophillus à 121 °C pour trois populations de départ différentes.**



D est de 4 minutes ; lorsque N_0 diminue, le temps nécessaire pour détruire tous les micro-organismes diminue.
Si $N_0 = 10^4$, le temps de destruction est de t2, si $N_0 = 10$, le temps de destruction est t1, t1 est bien inférieur à t2.
Inversement, quand N_0 augmente, le temps nécessaire à la destruction augmente.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

39. Définissez antisepsie, stérilisation, antibiose.

40. Différenciez antisepsie et désinfection.

41. Citez les quatre agents physiques utilisés pour réaliser une stérilisation.

42. Citez et comparez les deux paramètres de stérilisation par la chaleur.

43. Qui suis-je ?

a) Je suis le temps nécessaire pour détruire 90 % de la population bactérienne.
b) J'utilise les rayons X.
c) Je permets l'évaluation de l'effet bactériostatique.
d) J'agis par oxydation en libérant de l'iode.
e) Je carbonise les matières organiques.
f) J'utilise un autoclave.
g) Les DCI des médicaments de ma famille se terminent par :
- cilline ;
- floxacine ;
- mycine.

h) Je représente la liste des bactéries sur lesquelles je suis naturellement actif.
i) J'utilise le four Poupinel.
j) La pasteurisation en est un exemple.
k) Les DCI des médicaments de ma famille commencent par :
- sulfa ;
- cef.

l) Je suis le mécanisme le plus utilisé lors des mutations extrachromosomiques.
m) Je suis utilisée pour stériliser les liquides en les faisant passer à travers un filtre.

44. Citez les deux types de résistance acquise et précisez :

- celle qui ne peut se transmettre qu'à une même souche de bactéries (elle est héréditaire) ;
- celle qui peut se transmettre d'une souche bactérienne A à une souche bactérienne B.

45. Vrai ou faux ?

a) Le matériel thermorésistant peut être stérilisé par la chaleur humide.
b) L'asepsie est l'ensemble des mesures qui empêchent la pénétration des micro-organismes dans un organisme.
c) Les aliments peuvent être stérilisés avec les UV.
d) Un antibiotique peut détruire les virus.
e) La stérilisation filtrante peut éliminer les virus.
f) L'amoxicilline agit sur les ribosomes bactériens.
g) La ceftriaxone (Rocéphine®) agit en désorganisant la paroi de la bactérie.
h) Le métronidazole (Flagyl®) agit sur le chromosome bactérien.
i) La doxycycline agit sur la paroi bactérienne.
j) Adiazine® (sulfadiazine) inhibe la synthèse de l'acide folique.
k) La norfloxacine (Noroxine®) agit sur l'ADN de la bactérie.

46. Déterminez graphiquement (courbe de cinétique d'inactivation par la chaleur du *Bacillus thermophilus*) le temps de réduction décimale D à 126 °C et à 116 °C ; que pouvez-vous en conclure ?

47. Chez un malade immunodéprimé (sida, par exemple) utilisera-t-on pour traiter une infection bactérienne de la roxithromycine (Rulid®, Claramid®) ou du céfuroxime (Zinnat®) ? Justifiez votre réponse.

48. Pour stériliser les matériels ou substances suivantes, quel procédé de stérilisation pouvez-vous utiliser ?

a) Blocs opératoires, laboratoires, chambres froides, cellules stériles pour le conditionnement des produits dans l'industrie pharmaceutique, eau chirurgicale, plasma sanguin, produits pharmaceutiques thermosensibles, tables d'opération, matériel de coiffure, etc.

b) Petites quantités de liquide et dénombrement des micro-organismes dans un liquide contaminé au laboratoire, préparation de certains solutés injectables et certaines solutions buvables destinées à des patients à haut risque, stérilisation de l'eau de lavage des mains au bloc opératoire, stérilisation des liquides thermosensibles dans l'industrie pharmaceutique, décontamination des eaux de table.

49. La congélation est-elle un moyen de stérilisation ?

Réponses

39. *Voir le cours.*

40. *L'antisepsie se réalise sur des milieux vivants, la désinfection sur des milieux inertes.*

41. *Chaleur, radiations, filtration stérilisante, gaz.*

42. *Température et temps qui sont inversement proportionnels.*

43. *Qui suis-je ? a) Temps de réduction décimale. b) Radiations ionisantes. c) CMI. d) Antiseptiques iodés. e) Chaleur sèche. f) Chaleur humide. g) Cilline = pénicilline ; floxacine = fluoroquinolone ; -mycine = macrolides. h) Spectre d'action d'un antibiotique. i) Chaleur sèche. j) Chaleur humide. k) sulfa = sulfamides ; cef– = céphalosporines. l) Conjugaison. m) Filtration stérilisante.*

44. *Résistance chromosomique et résistance extrachromosomique ou plasmidique ; la résistance chromosomique est héréditaire et se transmet toujours à la même souche ; la résistance plasmidique peut se transmettre d'une souche A à une souche B.*

45. *Vrai ou faux. a) Vrai. b) Vrai. c) Vrai. d) Faux. e) Faux, ils sont trop petits et passent à travers le filtre. f) Faux (sur la paroi). g) Vrai. h) Vrai. i) Faux (sur les ribosomes). j) Vrai. k) Vrai.*

46. *À 126 °C, D = 1,5 min ; à 116 °C, D = 12 min. Donc, plus la température est élevée, moins le temps nécessaire pour détruire les micro-organismes est important.*

47. *On utilisera de préférence le Zinnat®, céphalosporine ayant une action bactéricide alors que Rulid® ou Claramid® sont des macrolides bactériostatiques.*

48. *Procédés de stérilisation. a) Rayons UV (radiations non ionisantes). b) Filtration stérilisante.*

49. *Non, car à – 18 °C, les micro-organismes sont inhibés par congélation de l'eau intracellulaire et blocage de l'activité enzymatique, mais ils ne sont pas détruits et leur multiplication n'est que stoppée.*

CAS DE COMPTOIR

Questions

14. Une jeune maman vous demande s'il est nécessaire de laver le biberon avant de le stériliser.

15. Paul D part en voyage et vous demande comment stériliser une paire de ciseaux en cas de besoin (blessure par exemple).

16. Rolande X, 70 ans, est tombée devant votre officine et vous demande de nettoyer sa plaie qui est superficielle. Que faites-vous ?

17. Marine Y vous demande deux antiseptiques de famille différente. Quelle est votre attitude ?

18. Daniel L se présente à votre officine avec une prescription de Ketek® (télithromycine) et il aimerait savoir comment les différents antibiotiques existants agissent sur les bactéries.

Réponses

14. *La stérilisation du biberon doit être impérativement précédée d'un nettoyage soigneux pour éliminer le maximum de germes, sous peine de rendre cette stérilisation en partie inefficace.*

15. *Par flambage, c'est-à-dire par chaleur sèche.*

16. *Avant de soigner la plaie, se laver les mains pendant trente secondes au moins avec un savon liquide neutre pour ne contaminer ni la plaie ni la solution antiseptique.*

17. *Martine Y ne doit pas associer deux antiseptiques de famille différente car cela pourrait être dangereux (antiseptiques iodés et mercurescéine, par exemple) et, surtout, c'est inutile.*

18. *Voir supra « Modes d'action ».*

CHAPITRE 6

Micro-organismes et milieu

Relations entre les micro-organismes et leur environnement

Les micro-organismes peuvent être : utiles (symbiose), indifférents (commensalisme, saprophytisme), néfastes (parasitisme, pathogénicité, biocontamination).

	Définition	Exemples
Symbiose	Bénéfice pour l'hôte et le micro-organisme qui s'aident mutuellement afin de se protéger, se nourrir ou se reproduire	• *Streptococcus faecalis* et *Lactobacillus arabinosus* : le streptocoque synthétise la phénylalanine, le lactobacille synthétise l'acide folique (phénylalanine et acide folique sont indispensables aux deux micro-organismes)
Commensalisme	Seul le micro-organisme (le commensal) tire profit de l'association	Les *flores commensales* de la peau et des muqueuses : flore cutanée, flore intestinale, flore oropharyngienne, flore vaginale, etc.
Saprophytisme	Le micro-organisme vit dans le milieu naturel sans être associé à un autre organisme vivant	• Bactéries présentes sur les aliments • Champignons supérieurs • Certaines moisissures
Parasitisme	Le micro-organisme vit aux dépens d'un hôte et lui nuit	• Virus : parasites intracellulaires obligatoires • Bactéries et champignons : nombre d'entre eux sont des parasites facultatifs

Biocontaminations

Origine des biocontaminations

Toutes les flores commensales de l'homme ainsi que les flores atmosphériques peuvent, à cause des micro-organismes qu'elles contiennent, être à l'origine de biocontaminations.

▸ Flores atmosphériques

Elles contiennent des micro-organismes (le plus souvent bactéries et moisissures mais aussi virus) en transit (l'air ne contient pas d'éléments nutritifs) provenant du sol, des eaux, des flores commensales humaines et animales. Ces micro-organismes sont, pour la plupart, fixés sur les poussières qui les transportent ; mais ils peuvent avoir aussi comme support des gouttelettes (gouttelettes de Flügue). De nombreuses maladies sont transmises par voie aérienne : tuberculose, légionellose, grippe, etc.

▸ Flores humaines commensales

Elles sont constituées d'une *flore de base* ou *résidante* (permanente, de constitution stable) et d'une *flore transitoire* (bactéries en petit nombre, non pathogènes en présence de la flore résidante). Les micro-organismes des flores commensales humaines peuvent être pathogènes, opportunistes et dangereux pour les personnes affaiblies.

Flore intestinale • 99 % de flore résidante • 1 % de flore transitoire	• Flore *résidante* : bactéries anaérobies (*Clostridium* principalement), entérobactéries (*Escherichia coli*), entérocoques et *Lactobacillus* • Flore *transitoire* : levures, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, etc. • Flore de *contamination fécale* : entérocoques, entéro bactéries, *Clostridium*
Flore cutanée • Essentiellement des bactéries à Gram+ • Le port de gant permet de réduire la contamination (manuportée) par la flore cutanée	• Surface de l'épiderme, couches kératinisées (disséminés lors de la desquamation), follicules pilo-sébacés (bactéries anaérobies) • Flore *résidante* : *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes* • Flore *transitoire* : corynebactéries, microcoques, levures, moisissures • Certaines bactéries présentes très occasionnellement (*Staphylococcus aureus, entérobactéries* d'origine fécale : salmonelle, shigelle, etc.) potentiellement dangereuses : infections nosocomiales, intoxications alimentaires (transmission : mains, aliments)
Flore oropharyngée	• Bouche : streptocoques • Pharynx : *Neisseria* • Dents : *Haemophilus*, streptocoques, *Lactobacillus*, nombreuses espèces anaérobies • Fosses nasales : staphylocoques, microcoques
Flore vaginale Prédominance des bacilles à Gram+	• Flore *résidante* : bacille de Döderlein (*Lactobacillus*), bactéries anaérobies de la flore de Veillon • Flore *transitoire* : entérobactéries, *Clostridium*

Biocontaminations dans les zones à risque (principalement hôpital et industrie agroalimentaire)

▸ Infection hospitalière ou nosocomiale

▹ ***Définition***

Selon la circulaire du 13 octobre 1988, l'infection hospitalière ou nosocomiale est une maladie provoquée par des micro-organismes, contractée dans un établissement de soins par tout patient après son admission, qu'elle soit pour hospitalisation ou pour y recevoir des soins ambulatoires ; les symptômes apparaissent lors du séjour ou après ; l'infection est reconnaissable au plan clinique ou microbiologique ou encore les deux à la fois.

Remarque : ces caractéristiques concernent aussi les personnels soignants et hospitaliers.

▹ ***Épidémiologie***

Les infections nosocomiales sont la conséquence de plusieurs facteurs :

- *sujets réceptifs* : immunodéficients, grands brûlés, malades présentant de nombreuses portes d'entrée pour les micro-organismes ;
- *antibiothérapie* ;
- *micro-organismes* de la flore commensale, de la flore atmosphérique, etc. ;
- *nature des soins.*

▸ Industrie agroalimentaire

▹ ***Origines***

- Matières premières contaminées, etc.
- Manipulations : préparation, transformation, conditionnement (problèmes pour les plats cuisinés préparés à l'avance).

▹ ***Conséquences***

- Altération des aliments.
- Toxi-infections.
- Intoxication histaminique.

Pouvoir pathogène des bactéries

Le *pouvoir pathogène (PP)* ou *pathogénicité* d'une bactérie est la possibilité qu'elle a de provoquer un dérangement physiologique, voire une maladie. Ce pouvoir peut être défini comme le rapport entre la virulence de la bactérie et les résistances opposées par l'organisme :

$$PP = \frac{\text{Virulence de la bactérie}}{\text{Résistances opposées par l'organisme}}$$

Virulence

Virulence (mesure *quantitative* de la pathogénicité) = pouvoir invasif (PI) + pouvoir toxique (PT).

Pouvoir invasif (PI)	• Capacité à envahir et proliférer rapidement dans les tissus de l'organisme hôte et d'y provoquer des troubles physiologiques plus ou moins graves • Différentes composantes : – *adhésion* de la bactérie à la cellule hôte grâce aux pili ; première étape du déclenchement du PI – *sécrétion d'enzymes* qui détruisent les macromolécules des cellules hôtes – *structures antiphagocytaires* : capsule, protéines de la paroi, sécrétion de substances détruisant les phagocytes
Pouvoir toxique (PT)	• Fabrication de substances, dont les *toxines* (endotoxine et exotoxine ou toxine protéique), capables de détruire d'autres organismes vivants, y compris l'homme • *Endotoxine* : – nature glucido-lipido-protéique – thermorésistante – présente dans la paroi de la bactérie et libérée lors de sa lyse – faible pouvoir antigénique, donc fabrication de vaccin difficile • *Exotoxine* (toxine protéique) : – libération lors de la phase de croissance de la bactérie et diffusion dans l'organisme à partir d'un foyer bactérien localisé – pouvoir toxique très élevé, action à faible dose – thermosensible – fort pouvoir antigénique, donc fabrication de vaccin facile

Bactéries à pouvoir pathogène spécifique (BPS) et bactéries opportunistes (BPO)

- *BPS* : pathogènes strictes, hautement virulentes, risque infectieux très élevé même chez les immunocompétents.
- *BPO* : commensales, pouvoir pathogène chez les immunodéprimés et lors de la rupture de l'équilibre biologique (traitement par des antibiotiques, modification de l'intégrité de la surface d'un épithélium – surinfection des plaies ou de brûlures), 95 % de la pathologie bactérienne.

Résistance opposée par l'organisme

Un organisme « attaqué » par une bactérie ou tout autre élément étranger *se défend* spontanément grâce à des *moyens non spécifiques* et *spécifiques* (Voir chapitre « Immunologie »).

Moyens de défense non spécifiques (non spécifiques dans la mesure où ils sont mis en œuvre quel que soit le micro-organisme)	• Peau • Muqueuses, tissu conjonctif • Sécrétions diverses : mucus, enzymes (lysozymes contenus dans les larmes, la salive, etc.) • Phagocytose : les phagocytes « absorbent » le micro-organisme pour le détruire • Réaction inflammatoire • Fièvre : une température supérieure à 38 °C peut freiner le développement des micro-organismes
Moyens de défense spécifiques (spécifiques dans la mesure où ils sont dirigés contre un micro-organisme donné)	• Immunité à médiation humorale avec les anticorps • Immunité à médiation cellulaire avec les lymphocytes T cytotoxiques • LT4 (lymphocytes T4) « chefs d'orchestre » de la défense immunitaire spécifique • Lymphocytes mémoires

Infections nosocomiales et zones à risque

Zones à risque

Une zone à risque est un lieu dans lequel les individus et le matériel peuvent subir une biocontamination. Les hôpitaux sont divisés en quatre zones :

- zone 1 (risques faibles) : bureaux, hall d'accueil, etc. ouverts à tous les individus ;
- zone 2 (risques modérés) : salles d'attente, maternités, longs et moyens séjours ;
- zone 3 (risques élevés) : pédiatrie, urgences, radiologie dont l'accès est réglementé ;
- zone 4 (risques très élevés) : bloc opératoire, soins intensifs, néonatalogie, etc.

Un dispositif de lutte contre les infections nosocomiales existe en France. Il a pour rôle la formation du personnel, la mise en œuvre d'actions préventives et correctives et la surveillance des infections nosocomiales. Il comprend :

- un CTIN (comité technique des infections nosocomiales) ;
- cinq CCLIN (centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales) au niveau inter-régional ;
- un CLIN (centre de lutte contre les infections nosocomiales) dans chaque établissement.

Facteurs déclenchants

Les infections nosocomiales sont la conséquence de plusieurs facteurs.

▸ Sujets réceptifs

- Malades atteints du sida.
- Malades ayant subit une greffe et qui de ce fait sont sous immunosupresseurs pour éviter le rejet de la greffe.
- Cancéreux sous traitement antimitotique.
- Grands brûlés (la barrière cutanée, largement détruite, ne s'oppose plus à la pénétration des micro-organismes dans le corps).

- Malades présentant de nombreuses portes d'entrée pour les micro-organismes : sondes urinaires à demeure, cathéters, différents dispositifs médicaux comme appareil à dialyse, endoscopes, etc.

▸ Antibiothérapie

- Préventive : sélection des micro-organismes résistants.
- Les antibiotiques, en détruisant certaines souches bactériennes résidantes, permettent le développement d'espèces opportunistes qui deviennent alors pathogènes du fait de leur nombre (leur développement n'est plus limité par la présence des bactéries résidantes).

▸ Micro-organismes

- De la flore commensale du malade, voire du soignant.
- Bactéries apportées par l'air (poussière) et l'eau (*Pseudomonas, Legionella, Acinetobacterium*).

▸ Nature des soins

- Transmission par contact avec le personnel soignant (les bactéries de la flore cutanée du soignant peuvent contaminer un malade fragilisé).
- Transmission par le matériel médical.
- Transmission par le linge et la literie.

Biocontamination agroalimentaire

- *Toxi-infection* : il s'agit de la prolifération de micro-organismes pathogènes (staphylocoques, *Clostridium perfringens* et *Clostridium botulinum, Salmonella, Shigella, Yersinia*, etc.) ;
- *Intoxication histaminique* : certaines bactéries, grâce à leurs enzymes, permettent la libération de quantités importantes d'histamine à partir de certains aliments (chocolat, fraise, banane, certains fromages, poissons marinés, en conserve...), notamment ceux qui sont riches en histidine (l'histidine est un acide aminé précurseur de l'histamine).

Bactéries pathogènes spécifiques (BPS) ou opportunistes (BPO)

Bactéries pathogènes spécifique (BPS)

Clostridium tetani, présent dans le sol et l'intestin de certains animaux, est responsable du tétanos, toxi-infection très grave due à l'atteinte du système neuromusculaire par une exotoxine. Le germe pénètre dans l'organisme à la faveur d'une plaie. *Clostridium tetani* est une bactérie pathogène spécifique (BPS) même si la personne est immunocompétente. Elle a un pouvoir invasif faible mais un pouvoir toxique fort ; il en va de même pour *Corynebacterium diphteriae* (diphtérie) et *Clostridium botulinum* (botulisme). Parmi les autres BPS, on distingue celles qui ont :

- un pouvoir invasif fort et un pouvoir toxique fort, comme le *Clostridium perfringens* (gangrène gazeuse), *Salmonella typhi* (typhoïde) ;
- un pouvoir invasif fort et un pouvoir toxique faible, comme *Brucella* (brucellose), *Mycobacterium tuberculosis* (bacille de Koch, tuberculose), *Salmonella*.

Bactéries pathogènes opportuniste (BPO)

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie pathogène opportuniste (BPO), pathogène dans certaines circonstances. En règle générale, toutes les bactéries des flores commensales sont potentiellement des BPO. *Pseudomonas aeruginosa* est un bacille commensal du tube digestif et de la peau. Il produit plusieurs toxines. Il est à l'origine d'infections respiratoires chez les immunodéprimés et d'infections cutanées chez les grands brûlés avec formation de pus.

Bactéries et toxines, anatoxine

Endotoxines

Elles sont produites essentiellement par :

- *Salmonella typhi* et *paratyphi* (fièvre typhoïde) ;
- *Yersinia pestis* (peste pulmonaire) ;
- typhique (typhus) ;
- *Shigella dysenteria* (dysenterie) ;
- *Escherichia coli* ;
- *Legionella pneumophila* (légionellose) ;
- *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose).

Principales toxines protéiques (exotoxines) :

- toxine tétanique : *Clostridium tetani* ;
- toxine botulinique : *Clostridium botulinum* ;
- toxine diphtérique : *Corynebacterium diphteriae* ;
- toxine staphylococcique : *Staphylococcus aureus* ;
- toxine produite par *Clostridium perfringens*.

Remarque : un certain nombre de vaccins contre les maladies bactériennes sont constitués d'*anatoxine* (tétanique, diphtérique, coquelucheuse) ; l'anatoxine est une toxine ayant subi un traitement lui ayant fait perdre son pouvoir toxique, mais elle a gardé son pouvoir antigénique.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ Questions

50. Comparez saprophytisme et commensalisme.

51. Comparez commensalisme et symbiose.

52. Définissez la virulence d'une bactérie.

53. Le pouvoir invasif d'une bactérie est dû à certaines propriétés, certaines caractéristiques structurales ; en citer deux.

54. Donnez la définition d'une toxine en pathologie infectieuse.

55. Citez trois toxines importantes en pathologie infectieuse et indiquez la pathologie provoquée par chacune d'elle.

56. Les flores humaines sont composées de deux types de flore ; les citer et indiquez celle qui peut devenir pathogène.

57. Indiquez la différence entre une bactérie pathogène spécifique et une bactérie pathogène opportuniste ; citez un exemple pour chacune d'elle.

58. Vrai ou faux ?

a) Un germe parasite peut provoquer une infection chez l'hôte.
b) Un germe symbiotique peut provoquer une infection chez l'hôte.
c) La flore est l'ensemble des micro-organismes vivant dans un milieu donné.
d) Un micro-organisme de la flore endogène peut être pathogène pour l'individu.
e) Le pouvoir invasif est la capacité d'une bactérie à proliférer à l'intérieur des tissus de son hôte.
f) *Escherichia coli* est une BPS (bactérie à pouvoir pathogène spécifique).
g) *Mycobacterium tuberculosis* produit une endotoxine ; la fabrication d'un vaccin est facile.
h) Un germe parasite vit dans le milieu naturel sans être associé à un autre organisme vivant.

59. Citez, chez l'homme, trois voies d'entrée pour les micro-organismes ; donnez pour chacune un exemple de micro-organisme.

60. Les enfants très dépendants du personnel (alimentation, change, etc.) sont particulièrement exposés aux risques d'infection nosocomiale ; définissez l'infection nosocomiale.

61. Indiquez le rôle des gouttelettes de Flügue dans les biocontaminations.

62. Les micro-organismes affectent tous les domaines de la vie dont l'environnement. Les micro-organismes assurent le recyclage du carbone, de l'azote et du phosphore (essentiels aux organismes vivants). On les trouve en association symbiotique avec les plantes, ils maintiennent la fertilité des sols et peuvent être utilisés pour éliminer les composants toxiques de l'environnement.

a) Définissez la symbiose.
b) Décrivez un exemple de symbiose bactérienne.
c) À côté du symbiotisme existe le commensalisme ; le définir et donnez un exemple.

63. Une infection nosocomiale :

a) n'atteint que les malades hospitalisés ;
b) est une infection provoquée par un traitement médical ou chirurgical invasif ;
c) est une infection survenant chez un immunodéprimé ;
d) est une infection contractée à l'hôpital.

64. Reliez par une ou plusieurs flèches les caractéristiques des toxines à leur nature.

	Thermostable
	Pouvoir toxique élevé
Exotoxine	Thermosensible
	Libérée à la mort de la bactérie
	Pouvoir toxique faible
Endotoxine	Structure protéique
	Molécule complexe
	Libérée pendant la croissance bactérienne

Réponses

50. *Un germe saprophyte vit sans être associé à un autre organisme vivant alors qu'un germe commensal vit en association avec un autre organisme vivant sans lui nuire.*

51. *Dans la symbiose, le germe et l'hôte tire profit de l'association ; dans le commensalisme, seul le commensal tire profit de l'association.*

52. *La virulence exprime le pouvoir pathogène d'une bactérie ; il dépend de deux paramètres : le pouvoir invasif (capacité d'envahir l'organisme) et le pouvoir toxique (fabrication de toxines).*

53. *Adhésion de la bactérie à la cellule hôte, sécrétion d'enzymes, présence de structures antiphagocytaires (capsule, substances détruisant les phagocytes, etc.).*

54. *Une toxine est une substance émise par une bactérie ; elle est capable de détruire un autre organisme y compris l'homme.*

55. *Toxine tétanique (tétanos) ; toxine botulique (botulisme) ; toxine diphtérique (diphtérie) ; toxine typhique (typhus), etc.*

56. *Flore résidante et transitoire qui peut devenir pathogène.*

57. *Une bactérie pathogène spécifique (BPS) est toujours pathogène quelles que soient les circonstances tandis qu'une bactérie pathogène opportuniste (BPO) n'est pathogène que dans certaines circonstances : immunodépression, traitement antibiotique, surinfection, etc. Le bacille tétanique (tétanos) et le bacille de Koch (tuberculose) sont des BPS.* Candida albicans, Escherichia coli, *etc., toutes les bactéries des flores commensales sont des BPO.*

58. *Vrai ou faux : a) vrai. b) Faux, l'hôte tire profit de l'association. c) Vrai. d) Vrai, les BPO. e) Vrai. f) Faux. g) Faux. h) Faux : le parasite vit aux dépens d'un hôte et lui nuit.*

59. *Effraction cutanée (peau) : bacille tétanique ; muqueuse buccale : streptocoques ; muqueuse respiratoire : virus de la grippe.*

60. Cf. cours.

61. *Les gouttelettes de Flügue, émises lors d'un éternuement par exemple, sont les supports de germes (bactéries, virus, moisissures) qui peuvent contaminer l'homme et provoquer une maladie.*

62. *Symbiose et commensalisme.*

a) Symbiose : l'hôte et le micro-organisme s'aident mutuellement afin de se protéger, de se nourrir ou de se reproduire.

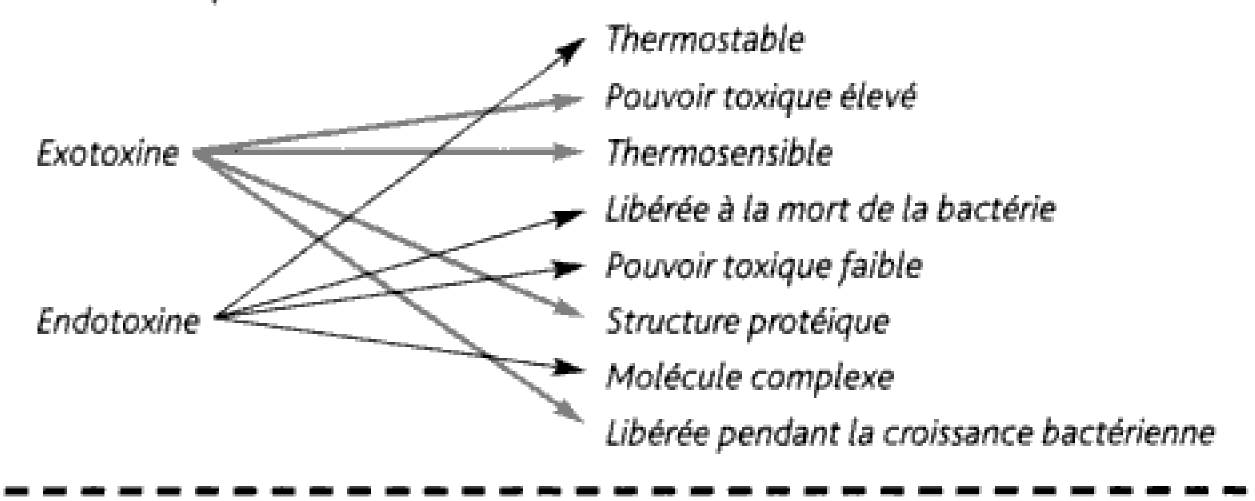
b) Exemples de symbiose :

- Lichen *: algue microscopique (photosynthèse) + champignon (protection, attachement à un support, captage de l'eau et des sels minéraux) ;*
- Lactobacillus bulgaricus et Streptococcus thermophilus *(fabrication des yaourts par fermentation lactique) ;*
- Streptococcus thermophilus *acidifie le milieu et rend ainsi possible le développement de* Lactobacillus bulgaricus.

c) Commensalisme : seul le germe tire profit de l'association mais, dans des circonstances normales, il n'est pas pathogène pour l'homme ; exemple : toutes les bactéries des flores commensales humaines.

63. *Infection nosocomiale : c) et d).*

64. *Caractéristiques des toxines et nature.*



Chimie générale

CHAPITRE 1

Structure de la matière

Constituants de l'atome

La structure d'un atome est formée par un noyau, composé de nucléons, et d'un nuage d'électrons.

Proton, neutron et électron sont des particules fondamentales dont la masse et la charge sont précisées dans le résumé suivant.

▸ Le Noyau

A nucléons	Z protons (p)	charge $q_p = + e = + 1{,}6 \times 10^{-19}$ kg masse $m_p \approx 1{,}67 \times 10^{-27}$ kg
	A − Z neutrons (n)	charge $q_p = 0$ masse $m_p \approx 1{,}67 \times 10^{-27}$ kg

▸ Le nuage électronique

	Z électrons (e^-)	charge $q_e = - e = - 1.6 \times 10^{-19}$ kg masse $m_p \approx 9{,}11 \times 10^{-31}$ kg

L'atome isolé est globalement neutre, sa charge totale est nulle car il possède autant d'électrons que de protons.

▹ *Représentation*

Le noyau ainsi que l'atome sont représentés par une convention d'écriture : ${}^{A}_{Z}X$.

- X représente le symbole de l'élément, celui-ci est en général l'initiale majuscule du nom.
- A désigne le nombre de nucléons. Il est appelé « nombre de masse ».
- Z désigne le nombre de charge, ou nombre de protons. Il est appelé « numéro atomique ».

Exemple :

F est l'élément fluor : ${}^{19}_{9}F$.

- A = 19 → 19 nucléons.
  Z = 9 → 9 protons donc 9 électrons.
- Pour trouver les neutrons :

A − Z = 19 − 9 = 10 neutrons.

Isotopes

Deux atomes sont isotopes lorsqu'ils ont le même Z (même nombre de protons) mais un A différent.

Exemple :

$^{35}_{17}Cl$	17p (35-17) n, donc n = 18 17 e^-	$^{37}_{17}Cl$	17p (37-17) n, donc n = 20 17 e^-

Répartition du cortège électronique

On considère l'atome dans son état fondamental, le cortège électronique est composé de Z électrons.

Les électrons d'un atome se répartissent autour du noyau en « couches électroniques » ou niveaux d'énergie (n). n est le nombre quantique principal :

$$n = 1, n = 2, n = 3, \text{etc.}, n = 7.$$

Les couches successives sont désignées par les lettres K, L, M, N, O, P, Q.

Remplissage

Le remplissage obéit à des règles :

- les électrons se placent en occupant d'abord le niveau d'énergie le plus bas. Lorsqu'un niveau est rempli, on passe au niveau immédiatement supérieur ;
- le nombre maximal pour un niveau n est égal à $2n^2$.

Les propriétés chimiques d'un atome sont dues aux électrons de la couche externe (dernière couche).

Représentation

Il existe deux modèles pour représenter un atome :

- le modèle de Bohr : toutes les couches figurent autour du noyau ;
- le schéma de Lewis : on représente un atome en ne dessinant que les électrons du dernier niveau (électrons périphériques) avec pour convention :
  - un point (•) pour un électron seul ou célibataire ;
  - deux points (••) ou un tiret (-) pour un doublet d'électrons.

L'élément fluor : $^{19}_{9}F$.

Les neuf électrons sont répartis sur les couches de la façon suivante : $K^2\ L^7$.

On représente les sept électrons de la couche L.

Représentation de Lewis : $|\overline{\underline{F}}\cdot$

Exemple :

Z = 1 K^1 H• Z = 6 K^2L^4 •Ċ• (avec un point au-dessus et au-dessous)

Classification périodique

La classification proposée en 1869 par Mandeleïev, où les soixante-neuf éléments alors connus étaient rangés dans l'ordre croissant des masses des atomes, est aujourd'hui remplacée par une classification périodique où les éléments sont rangés par numéro atomique :

- les éléments chimiques sont rangés par numéro atomique Z croissant ;
- le numéro de la ligne ou périodique indique le nombre de niveaux d'énergie utilisés ;
- le numéro de la colonne (en chiffres romains) indique le nombre d'électrons de la couche de valence (ou externe ou périphérique).

Exemple :

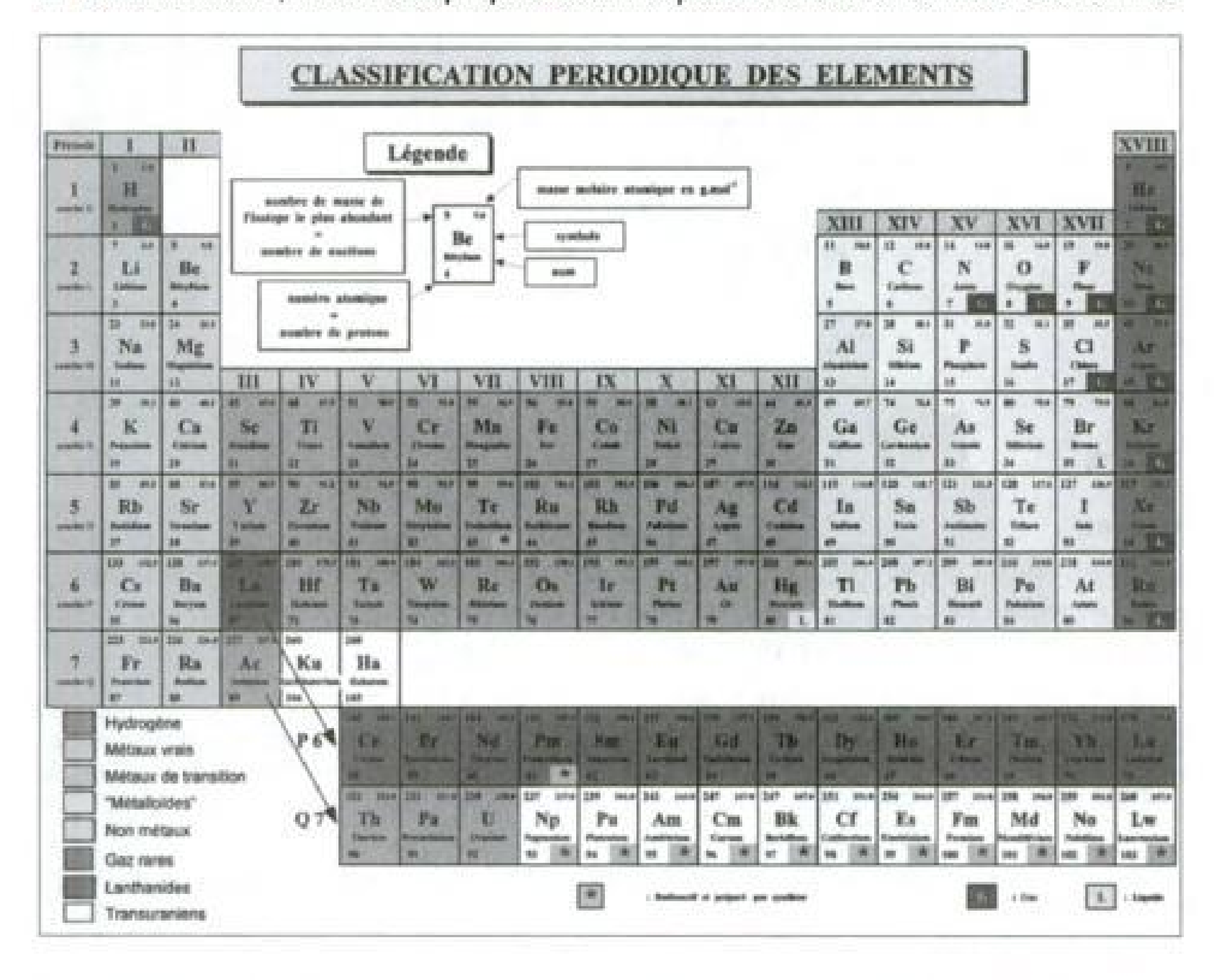
L'élément fluor $^{19}_{9}F$ a pour structure électronique K^2L^7 :

→ deux électrons sur la première ligne.

→ sept électrons sur la deuxième ligne.

Par conséquent, le fluor est placé sur la deuxième ligne dans la colonne VII.

Les atomes possédant le même nombre d'électrons périphériques sont placés dans la même colonne ; ils ont des propriétés chimiques voisines. Ils forment une famille.



APPLICATIONS PRATIQUES

■ Questions

1. **Établissez le nombre d'électrons et la composition du noyau à partir du symbole $^{A}_{Z}X$ pour chacun des atomes suivants : $^{7}_{3}Li$, $^{16}_{8}O$, $^{37}_{17}Cl$, $^{23}_{11}Na$, $^{39}_{19}K$, $^{19}_{9}F$ et $^{24}_{12}Mg$.**

2. **Établissez le nombre de protons de neutrons et d'électrons des ions suivants : potassium K^+, sodium Na^+, chlorure Cl^- et oxyde O^{2-}.**

3. **Établissez :**
   a) la structure électronique des atomes cités à la question 1 ;
   b) leur schéma de Lewis ;
   c) indiquez leur place dans la classification périodique ;
   d) retrouvez les atomes appartenant à la même famille.

Voir réponses en fin de partie.

Assemblage d'atomes

Molécule

Plusieurs atomes peuvent s'unir pour former un groupement ayant une identité propre. Ce groupement est appelé une « molécule ». C'est un assemblage électriquement neutre.

La molécule peut résulter de la combinaison d'atomes :

- de même type : corps pur simple (le dioxygène : O_2) ;
- de type différent : corps pur composé (l'eau : H_2O).

Dans une molécule, les atomes sont liés entre eux par des liaisons de covalence.

Ions

Les ions sont des atomes ayant gagné ou perdu un ou plusieurs électrons. Ils portent une charge.

▸ Anion

Un anion est un atome qui a gagné un ou plusieurs électrons. Ce nombre est imposé par l'obtention de la structure électronique stable de l'atome de gaz rare qui le suit dans la classification. L'anion est chargé négativement.

Chlore : ${}_{17}Cl$ gaz rare : argon ${}_{18}Ar$ → ion Cl^-.

Le chlore a gagné un électron, l'ion chlorure a dix-huit électrons, soit une charge négative en plus.

Oxygène : ${}_{8}O$ gaz rare : néon ${}_{10}Ne$ → ion O^{2-}.

L'oxygène a gagné deux électrons, l'ion oxyde a dix électrons, soit deux charges négatives en plus.

▸ Cation

Un cation est un atome qui a perdu un ou plusieurs électrons jusqu'à l'obtention de la structure du gaz rare qui le précède dans la classification. Le cation est chargé positivement.

Sodium : ${}_{11}Na$ gaz rare : néon ${}_{10}Ne$ → ion Na^+.

Le sodium a perdu un électron, l'ion sodium Na^+ possède onze protons, dix électrons, il a donc une charge positive en plus.

Calcium : ${}_{20}Ca$ gaz rare : argon ${}_{18}Ar$ → ion Ca^{2+}.

Le calcium a perdu deux électrons, l'ion calcium Ca^{2+} possède vingt protons, dix-huit électrons, il a donc deux charges positives en plus.

▸ Différents ions

On distingue parmi les ions :

- les ions *monoatomiques* : un atome a perdu ou gagné un ou plusieurs électrons ;
- les ions *polyatomiques* : ce sont des groupements d'atomes unis par des liaisons de covalence et dont l'ensemble a perdu ou gagné un ou plusieurs électrons.

MnO_4^-	SO_4^{2-}	NH_4^+
Ion permanganate	Ion sulfate	Ion ammonium

Règle de l'octet

Au cours d'une réaction chimique, les atomes ont tendance à saturer leur couche électronique périphérique à huit électrons.

Ils évoluent en formant des ions ou des molécules de manière à acquérir la structure du gaz rare le plus proche.

Remarque : l'hydrogène fait exception. Il sature sa couche externe à deux électrons.

Masse atomique et masse molaire

Définition de la mole

La masse caractérisant les atomes, les ions, les molécules ou toute particule élémentaire est infiniment petite. Pour raisonner à notre échelle, on a défini une unité de quantité de matière. Dans le système international, l'unité de quantité de matière est la mole, de symbole mol.

> **La *mole* est la quantité de matière d'un système contenant autant d'entités élémentaires qu'il y a d'atomes dans 0,012 kg de carbone 12.**

Par définition, 12 g de carbone ($^{12}_{6}C$) contiennent N atomes de carbone 12.

N est la constante d'Avogadro et est égal à $6{,}022.10^{23}$.

$$N \approx 6{,}02.10^{23}$$

Masse molaire

▸ Masse molaire atomique

C'est la masse d'une mole d'un atome de l'élément considéré. Elle est exprimée en *$g.mol^{-1}$*.

Pour le carbone 12 ($^{12}_{6}C$), on a $M_C = 12\ g.mol^{-1}$.

- Les masses molaires sont indiquées dans la classification périodique.
- La masse molaire atomique tient compte des isotopes et n'est pas un nombre entier.

Ainsi : $M_{Cl} = 35{,}5\ g.mol^{-1}$.

▸ Masse molaire moléculaire

C'est la masse d'une mole de molécule.

Exemple :

Le dioxyde de carbone (CO_2) est formé d'un C et de deux O.

$$MCO_2 = M_C + 2M_O$$
$$= 12 + 2 \times 16 = 12 + 32 = 44\ g.mol^{-1}.$$

Relations quantité de matière-quantité utilisée

▸ Corps purs

Pour tous les corps purs, quel que soit leur état (solide, liquide, gazeux) :

$$n = \frac{m}{M}$$

Avec :
- n : quantité de matière en mol ;
- m : masse utilisée en g ;
- M : masse molaire en $g.mol^{-1}$.

▸ Gaz

Seulement pour les gaz :

$$n = \frac{\upsilon}{V}$$

Avec :
- υ : volume utilisé en L ;
- V : volume molaire en $L.mol^{-1}$.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

4. **Calculez la masse molaire des composés suivants en vous reportant à la classification périodique pour les masses :**
   a) ammoniac NH_3 ;
   b) chlorure de potassium KCl ;
   c) Aspirine $C_9H_8O_4$;
   d) éthanol CH_3CH_2OH ou C_2H_6O.

5. **Calculez le nombre de moles, la masse, le volume.**
   a) Soit la réaction suivante : $3\ Fe + 2\ O_2 \rightarrow Fe_3O$. On utilise une masse de fer égale à 168 g. Calculez le nombre de moles de fer.
   b) On dispose de m = 3,6 g d'hydroxyde de sodium. Déterminez le nombre de moles.
   c) On dispose de n = 0,200 mol d'acide sulfurique concentré de formule moléculaire H_2SO_4. Calculez la masse.
   d) Quels volumes occupent dans les conditions C N T P : 2 moles d'O_2, 10^{-2} moles de CO_2, 1,5 mole de NH_3 ?
   e) Déterminez le nombre de moles contenu dans : 750 cm^3 de butane, 12 L de NH_3, 25 dm^3 de méthane (tous sont des gaz).

Voir réponses en fin de partie.

CHAPITRE 2

Liaisons chimiques

Liaison intramoléculaire

Elle permet les assemblages d'atomes en molécules et en ions.

Structure électronique d'un composé covalent, représentation

▸ Liaison de covalence

La mise en commun d'électrons célibataires entre deux atomes crée une liaison covalente entre ces deux atomes.

H •• H H —— H

La *valence d'un élément* est égale au *nombre de ses électrons célibataires.*

La valence est donc égale au *nombre de liaisons covalentes que peut former cet élément.*

H • un électron célibataire, l'hydrogène est monovalent : une liaison.

• O • deux électrons célibataires, l'oxygène est bivalent : deux liaisons.

• N • trois électrons célibataires, l'azote est trivalent : trois liaisons.

• C • quatre électrons célibataires le carbone est tétravalent : quatre liaisons.

▸ Modèle de Lewis

Il représente la structure électronique d'un composé covalent (molécule ou ion) connaissant sa formule moléculaire.

- Le doublet d'électrons d'une liaison covalente est un *doublet liant.*
- Le doublet d'électrons d'un schéma de Lewis est un *doublet non liant.*

Dans la molécule H-Cl, l'atome de chlore possède autour de lui trois doublets non liants et un doublet liant. L'atome d'hydrogène possède autour de lui un doublet liant.

D'où le modèle de Lewis de la molécule HCl :

H • —— • $\overline{\underline{Cl}}|$

APPLICATIONS PRATIQUES 

Question

6. **En vous aidant des schémas de Lewis des différents atomes, établissez les modèles de Lewis des édifices moléculaires ou ioniques suivants : H_2, O_2, N_2, Cl_2, H_2O, CH_4, NH_3 et NH_4^+.**

Voir réponses en fin de partie.

Géométrie d'une molécule simple à atome central unique

▸ Géométrie moléculaire : règles de Gillespie

La forme spatiale d'une molécule est obtenue par la *méthode VSEPR* (*Valence Shell Electron Pairs Repulsion*, méthode de répulsion des paires électroniques de la couche de valence) due au chimiste canadien Ronald Gillespie.

▹ *Principe de la méthode*

Les paires électroniques de la couche de valence de l'atome central d'un édifice polyatomique se repoussent entre elles. Le maximum de stabilité de la structure est réalisé lorsque les doublets sont le plus éloignés possible les uns des autres.

▹ *Méthode*

- Établir la structure de Lewis de l'espèce chimique.
- Noter A l'atome central dont on veut étudier l'environnement géométrique.
- Dénombrer les liaisons de covalence autour de l'atome central et les symboliser par lettre X, une double ou une triple liaison compte pour un seul X (on dénombre en fait les atomes liés à l'atome central).
- Dénombrer les doublets non liants apparaissant autour de l'atome central et les symboliser par la lettre E.
- On obtient une structure A Xx Ey.
- Additionner x + y pour obtenir le nombre de doublet :
  - si cette somme vaut *2*, la structure est *linéaire ;*
  - si cette somme vaut *3*, la structure est *triangulaire ;*
  - si cette somme vaut *4*, la structure est *tétraédrique*.

▸ Représentation

Il suffit de se reporter au *tableau 1* récapitulatif pour trouver la forme géométrique et la représenter.

Nombre de doublets	2	3		4		
Arrangements types	AX_2	AX_3	AX_2E	AX_4	AX_3E	AX_2E_2
Géométrie	X–A–X					
Représentation						
	Linéaire	Triangulaire plane	Coudée plane	Tétraédrique	Pyramide trigonale, tétraédrique irrégulière	Coudée, tétraédrique irrégulière

Tab. 1 **Géométrie et représentation.**

APPLICATIONS PRATIQUES

■ Question

7. Déterminez la géométrie de CH_4, HCN, H_2S, NH_3 et représentez-la par un schéma.

Voir réponses en fin de partie.

Existence et sens de la polarisation des liaisons : liaison polarisée

L'électronégativité est la tendance d'un atome, en présence d'un autre atome, à attirer les électrons.

Chaque élément possède une électronégativité qui lui est propre. Une échelle d'électronégativité a été établie par le chimiste américain Linus Pauling en 1932.

D'une manière générale, l'électronégativité augmente de la gauche vers la droite d'une période donnée, et du bas vers le haut d'une colonne de la classification.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	H 2.1																	He –
2	Li 1.0												B 1.9	C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0	Ne –
3	Na 0.9	Mg 1.2											Al 1.5	Si 1.8	P 2.1	S 2.5	Cl 3.0	Ar –
4	K 0.8	Ca 1.0	Sc 1.3	Ti 1.5	V 1.6	Cr 1.6	Mn 1.5	Fe 1.8	Co 1.8	Ni 1.8	Cu 1.9	Zn 1.5	Ga 1.6	Ge 1.8	As 2.0	Se 2.4	Br 2.8	Kr –
5	Rb 0.8	Sr 1.0	Y 1.2	Zr 1.4	Nb 1.6	Mo 1.8	Tc 1.9	Ru 2.2	Rh 2.2	Pd 2.2	Ag 1.7	Cd 1.4	In 1.7	Sn 1.8	Sb 1.9	Te 2.1	I 2.5	Xe –
6	Cs 0.7	Ba 0.9	*	Hf 1.3	Ta 1.5	W 1.7	Re 1.9	Os 2.2	Ir 2.2	Pt 2.2	Au 2.4	Hg 1.9	Tl 1.8	Pb 1.8	Bi 1.8	Po 2.0	At 2.2	Rn –

Une liaison covalente est dite « polarisée » lorsque le doublet liant n'est pas réparti équitablement entre les atomes. Il apparaît alors une charge positive partielle δ^+ sur l'un des atomes liés et une charge négative partielle δ^- sur l'autre.

Exemple 1 : le chlore Cl.

H - Cl
2,1 3

Le chlore est plus électronégatif que l'hydrogène. Le chlore a tendance à attirer les électrons du doublet de covalence vers lui :

H⟶Cl

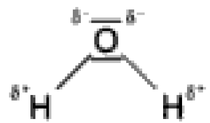
Dans la molécule de chlorure d'hydrogène, la *liaison est polarisée*, elle est indiquée par les symboles δ^+ et δ^- (δ représente la différence de charge).

$^{\delta+}H - Cl^{\delta-}$

Exemple 2 : l'eau H_2O.

H - O - H → dipôle
2,1 3,5 2,1

H—O—H



On obtient un *dipôle.*

> *Remarque :*
> **la liaison ionique est le cas limite d'une liaison polarisée.**

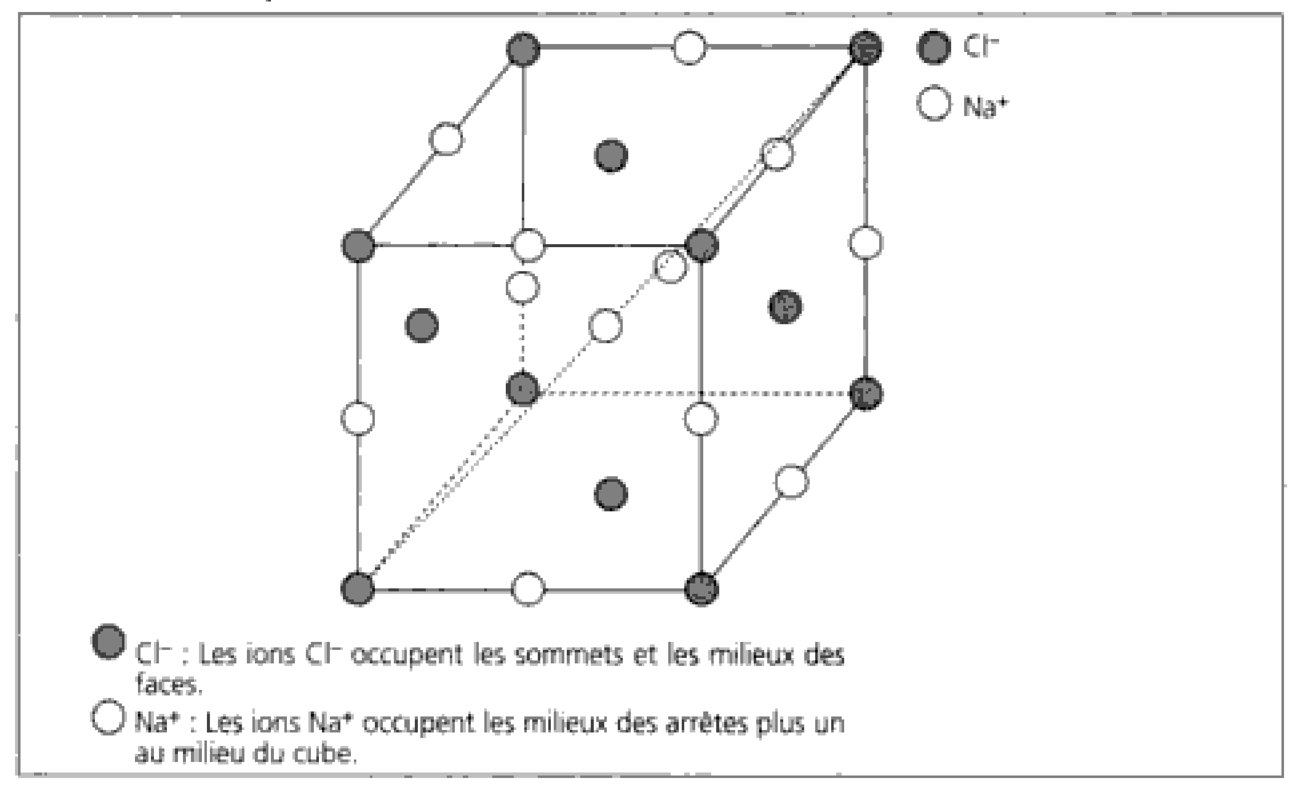
Liaison ionique

Un cation chargé positivement attire un anion chargé négativement. Dans le chlorure de sodium, l'ion sodium et l'ion chlorure sont porteurs de charges opposées de sorte qu'ils s'attirent mutuellement.

Les ions chlorure et les ions sodium sont régulièrement répartis aux sommets de cubes juxtaposés ; chaque ion chlorure Cl^- est ainsi entouré par six ions sodium Na^+ et inversement.

Cette interaction électrostatique qui maintient les deux ions en contact crée une *liaison chimique ionique.*

Fig. 1 **Exemple de maille cristalline.**



Un édifice ionique possède une forme de *réseau cristallin* dont les *nœuds* sont occupés par les ions. On appelle *maille* le plus petit parallélépipède qui se répète périodiquement dans l'espace pour reconstituer le cristal.

Liaisons intermoléculaires

Ce sont des forces d'attraction des molécules entre elles. Elles sont à l'origine de la structure spatiale des protéines.

Liaison hydrogène

Elle résulte de l'attraction entre l'hydrogène et un élément très électronégatif possédant au moins un doublet non liant. C'est une liaison plus longue qu'une liaison covalente. De plus, elle est plus fragile et peut se rompre (ex. : la dénaturation des protéines, la fusion de la glace).

▸ Définition

Une liaison hydrogène est une liaison qui s'établit entre un atome d'hydrogène, lié par liaison covalente à un atome fortement électronégatif et un autre atome, lui aussi très électronégatif, possédant au moins un doublet non liant.

Fig. 2 **Liaison hydrogène.**

H σ σ+ σ H H

O — H - - - O — H - - - O

H

▸ Exemple : l'eau et ses différents états

L'eau se présente sous trois états suivant les conditions de température et de pression : soit à l'état gazeux, soit à l'état liquide, soit à l'état solide.

Ces transformations sont des transformations physiques, les molécules d'H_2O sont inchangées. Ces transformations sont dues aux liaisons intermoléculaires : les liaisons hydrogènes.

Dans la structure de l'eau solide, chaque atome d'oxygène est engagé dans deux liaisons covalentes et dans deux liaisons hydrogènes, liaisons intermoléculaires qui assurent la cohésion du cristal.

Dans la structure de l'eau liquide, certaines liaisons hydrogènes se sont rompues par l'agitation des molécules sous l'effet de la chaleur : l'édifice cristallin se disloque, c'est la fusion.

Lorsque se produit l'ébullition, l'agitation thermique croît, les liaisons hydrogènes disparaissent, l'eau devient vapeur.

Autres liaisons intermoléculaires

Les forces de Van der Waals, les forces électrostatiques, sont des liaisons très faibles.

CHAPITRE 3

Réaction chimique

Équation-bilan

La réaction chimique est représentée par une *équation-bilan*.

Une réaction chimique s'effectue entre des espèces A et B. À l'issue de la réaction, il se forme les espèces chimiques C et D. A et B sont appelées les « réactifs », C et D sont appelées les « produits ».

Les réactifs sont à gauche de la flèche, les produits sont à droite de la flèche.

La flèche indique le sens du déroulement de la réaction.

$$A + B \longrightarrow C + D$$

- La flèche peut être dans un seul sens : la réaction est totale.
- La flèche peut être dans les deux sens : la réaction est réversible ou inversible.

Exemples :

- $CH_4 + 2O_2 \longrightarrow CO_2 + 2\,H_2O$;
- $CH_3COOH + C_2H_5OH \rightleftarrows CH_3COOC_2H_5 + H_2O$.

Équilibre d'une équation de réaction chimique

Pour équilibrer une réaction chimique, on doit impérativement suivre la loi de conservation.

- Conservation des éléments.
- Conservation de la masse.

> **Loi de Lavoisier : « Dans une réaction chimique, la masse des réactifs ayant disparu est égale à la masse des produits formés. »**

C'est-à-dire que le nombre d'atomes de chaque élément doit être identique avant et après la réaction.

De plus, la somme des charges électriques des réactifs doit être égale à la somme des charges électriques des produits.

Une équation-bilan doit être équilibrée en atomes et en charges.

Exemples :

- $CH_4 + 2\,O_2 \rightarrow CO_2 + 2\,H_2O$;
- $Cu^{2+} + 2\,e^- \rightarrow Cu$.

On appelle « coefficients stœchiométriques » les nombres portés devant les réactifs et les produits dans l'équation équilibrée.

▸ **Méthode**

On a intérêt, lorsqu'on équilibre une équation bilan, à terminer par l'oxygène et l'hydrogène si on les trouve présents dans plusieurs associations.

Exemple : $NH_3 + O_2 \rightarrow N_2 + H_2O$ (non équilibrée).

- D'abord l'azote :
  $2NH_3 + O_2 \rightarrow N_2 + H_2O$ (non équilibrée).
- Puis l'hydrogène :
  $2NH_3 + O_2 \rightarrow N_2 + 3H_2O$ (non équilibrée).
- Il y a maintenant deux atomes d'oxygène à gauche et trois à droite : dans ce cas très fréquent, prendre le plus petit commun multiple de 2 et 3, c'est-à-dire 6 :
  $2NH_3 + 3O_2 \rightarrow N_2 + 6H_2O$ (non équilibrée).
- Recompter les atomes d'azote puis d'hydrogène :
  $4NH_3 + 3O_2 \rightarrow 2\ N_2 + 6H_2O$ (réaction équilibrée).

APPLICATIONS PRATIQUES

Question

8. Équilibrez :

a) $C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$;

b) $H_3PO_4 + Ca(OH)_2 \rightarrow Ca_3(PO_4)_2 + H_2O$;

c) $C_4H_{10} + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$;

d) $H_2SO_4 + NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + H_2O$;

e) $C_3H_8 + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$.

Voir réponses en fin de partie.

Calculs stœchiométriques

▸ **Calculs stœchiométriques dans une réaction totale : bilan molaire**

Exemple :	2 Al	+ 3 S	→ Al_2S_3
Quantité de matière (ou nombre de moles) intervenant dans l'équation-bilan : coefficients stœchiométriques	2	3	1
Quantité de matière ou nombre de moles au cours de la réaction :	n(Al)	n(S)	$n(Al_2S_3)$

On a la proportionnalité suivante :

$$\frac{n(Al)}{2} = \frac{n(S)}{3} = \frac{n(Al_2S_3)}{1}$$

Exemple :

- On dispose d'une masse $m_S = 192$ g de soufre. Établissez le bilan molaire.
- Il faut calculer tout d'abord les moles du soufre puis les moles de l'aluminium et celles du sulfure d'aluminium :

$n(s) = \frac{192}{32} = 6$ mol $\quad \frac{n(Al)}{2} = \frac{n(S)}{3} \quad 3 \times n(Al) = 2 \times n(s) \quad n(Al) = \frac{2 \times 6}{3} = $ '4

$n(Al_2s_3) = \frac{N(Al)}{2} = 2$

Bilan molaire : n (s) = 6 mol   n(Al) = 4 mol $n(Al_2s_3)$ = 2 mol.

▸Cas des proportions non stœchiométriques

Si l'*un des réactifs est en excès*, la réaction s'arrête lorsque tout le réactif en défaut (en plus faible quantité) a été consommé. Ce réactif en défaut est appelé « facteur limitant ».

> **Les calculs stœchiométriques sont effectués à partir du nombre de moles du facteur limitant intervenant dans la réaction.**

Exemple :

- 5,4 g d'aluminium réagissent avec 12 g de soufre. Bilan de la réaction : $2\ Al + 3\ S \rightarrow Al_2\ S_3$.
- Deux moles d'aluminium réagissent avec 3 moles de soufre.
- 5,4 g d'aluminium contiennent :
  $n(Al) = \frac{m}{M} = \frac{5,4}{27} = 0,2$ mol
- 12 g de soufre contiennent :
  $n(S) = \frac{m}{M} = \frac{12}{32} = 0,375$ mol
- 0,2 mol d'aluminium réagit normalement avec 0,3 mol de soufre. Le soufre est en excès dans la réaction car il y a 0,375 mol. L'aluminium est en défaut : l'aluminium est le facteur limitant. La réaction s'arrête quand les 0,2 mol d'aluminium ont été consommées.
- Il reste alors :
  0,375 - 0,3 = 0,075 mol de soufre en excès.

Équilibre chimique

Équilibre stationnaire

Lorsqu'une réaction n'est pas totale, elle est limitée par la *réaction inverse* :

- *réaction totale :* $a\ A + b\ B \longrightarrow c\ C + d\ D$ disparition totale des réactifs au profit des produits (a, b, c et d : coefficients stœchiométriques) ;
- réaction limitée : $a\ A + b\ B \leftrightarrows c\ C + d\ D$.

> **L'équilibre est un état dans lequel les réactifs (A et B) et les produits (C et D) coexistent dans une proportion qui ne varie plus.**

Loi d'action de masse

À l'équilibre, le rapport des concentrations molaires des réactifs et des produits est une constante :

$$K_c = \frac{[C]^c \times [D]^d}{[A]^a \times [B]^b}$$

Exemple :

$2\ H_2O \leftrightarrows H_3O^+ + OH_-$

$$K_c = \frac{[H_3O^+] \times [OH^-]}{[H_2O]^2}$$

$[H_2O]^2 = 1$

$Ke = [H_3O^+] \times [OH^-]$

Variables susceptibles de provoquer un déplacement

▸ Déplacement d'un état d'équilibre

Trois facteurs sont susceptibles de déplacer un état d'équilibre : la *température*, la *pression* et la *concentration d'un réactif* ou *d'un produit*.

▸ Loi de Le Chatelier

Si l'on modifie les conditions d'un état d'équilibre, le système évolue spontanément vers un nouvel état d'équilibre en s'opposant aux modifications qu'on lui impose.

L'équilibre se déplace dans le sens de la disparition du composé dont on augmente la concentration.

CHAPITRE 4

Cinétique chimique

Définitions

> **Une réaction chimique transforme un réactif R qui disparaît en un produit P qui apparaît.**

Une réaction chimique peut être instantanée, lente ou très lente, impossible.

- La *réaction est dite « instantanée »* lorsque la transformation des réactifs en produits s'effectue à l'instant même de leur mise en contact (HCl + NaOH → NaCl + H2O).
- La *réaction est « lente » ou « très lente »* lorsque la transformation des réactifs en produits dure de quelques secondes à plusieurs jours (estérification).
- La *réaction est « impossible »* lorsqu'elle ne s'effectue pas, quelles que soient les conditions expérimentales (réaction entre deux oxydants forts).

Réactions chimiques

Vitesse de réaction

On appelle « vitesse de réaction » le rapport de la quantité de matière apparue ou disparue par unité de temps, exprimée généralement en $mol.s^{-1}$.

Si on mesure la variation de concentration du réactif [R] ou du produit [P] *à volume constant*, la vitesse est alors exprimée en $mol.l^{-1}.s^{-1}$.

On distingue la *vitesse d'apparition d'un produit P* et la *vitesse de disparition d'un réactif R*.

La concentration du réactif [R] diminue au cours du temps. La concentration du produit formé [P] augmente au cours du temps.

Ces vitesses ne sont pas constantes au cours d'une réaction, elles sont généralement plus élevées au début.

Vitesse moyenne d'apparition d'un produit P

On appelle « vitesse moyenne d'apparition du produit P entre les instants t_1 et t_2 » l'expression :

$$v(t_1, t_2) = \frac{n_2 - n_1}{t_2 - t_1} \text{ en mol.s}^{-1} \quad \text{ou} \quad v(t_1, t_2) = \frac{[P_2] - [P_1]}{t_2 - t_1} \text{ en mol.l}^{-1}.\text{s}^{-1}$$

Vitesse instantanée d'apparition d'un produit P

C'est la vitesse d'apparition du produit P à un instant précis t.

Vitesse moyenne de disparition d'un réactif R

On appelle « vitesse moyenne de disparition du produit P entre les instants t_1 et t_2 » l'expression :

$$v(t_1, t_2) = \frac{|n_2 - n_1|}{t_2 - t_1} \text{ en mol.s}^{-1} \quad \text{ou} \quad v(t_1, t_2) = \frac{|[P_2] - [P_1]|}{t_2 - t_1} \text{ en mol.l}^{-1}\text{.s}^{-1}$$

Vitesse instantanée de disparition d'un réactif

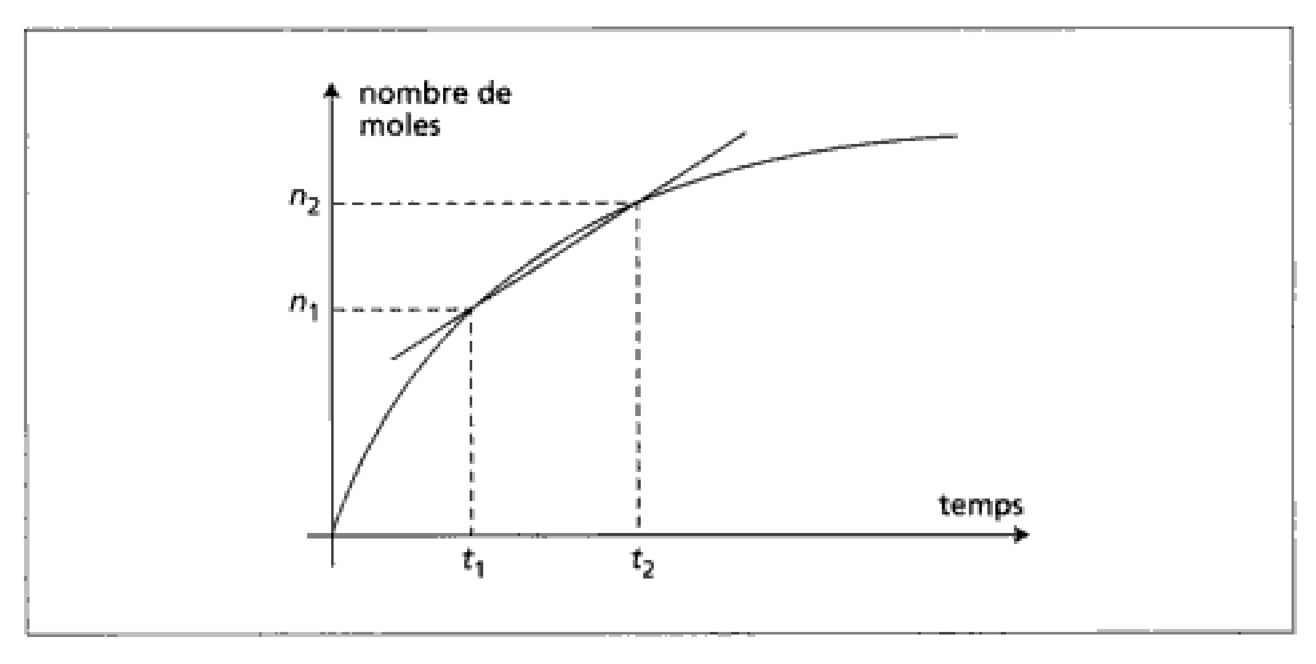
C'est la vitesse de disparition du réactif R à un instant précis t.

Déterminations graphiques

Sur un graphique fourni, il s'agit de décrire qualitativement et de déterminer l'évolution de la vitesse et des concentrations des réactifs ou des produits au cours du temps (*nota :* la définition de la constante de vitesse est exclue).

Détermination graphique d'une vitesse moyenne d'apparition d'un produit

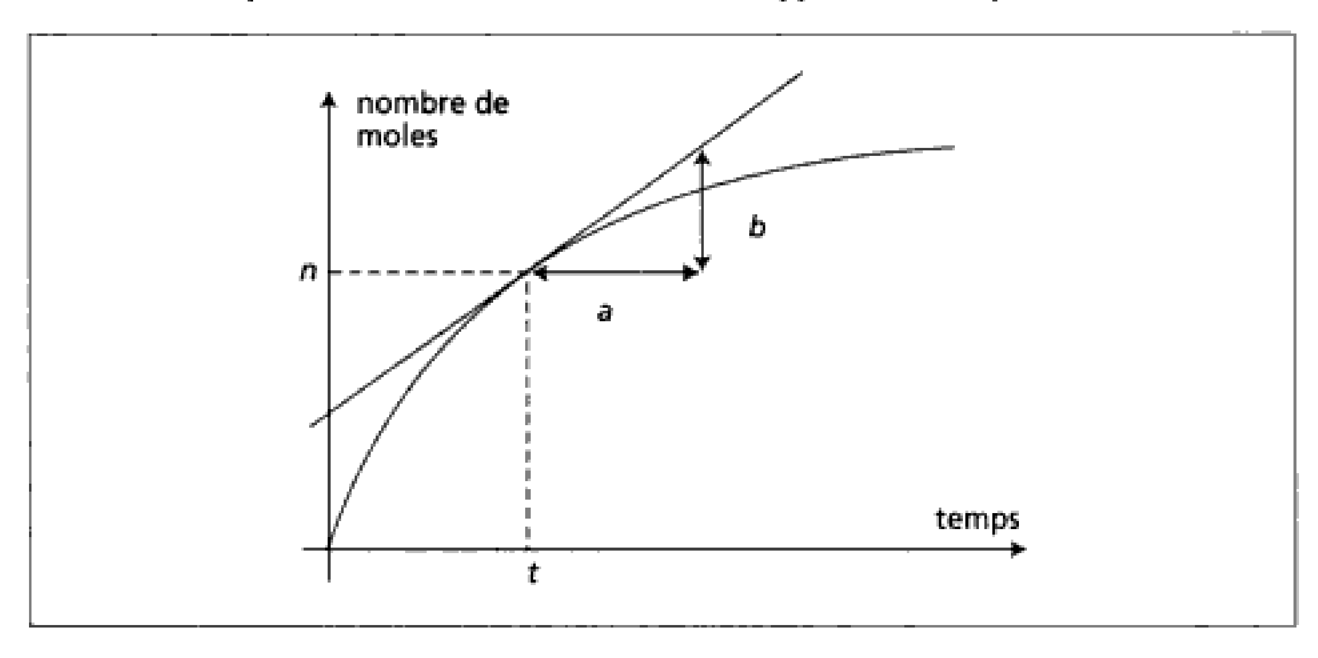
Fig. 3. **Graphisme d'une vitesse moyenne d'apparition d'un produit.**



La vitesse correspond au coefficient directeur de la droite qui coupe la courbe n=f(t) aux points (n_1, t_1) et (n_2, t_2) : $V = (n_2 - n_1) / (t_2 - t_1)$.

Détermination graphique de la vitesse instantanée d'apparition du produit

Fig. 4. **Graphisme d'une vitesse instantanée d'apparition d'un produit.**



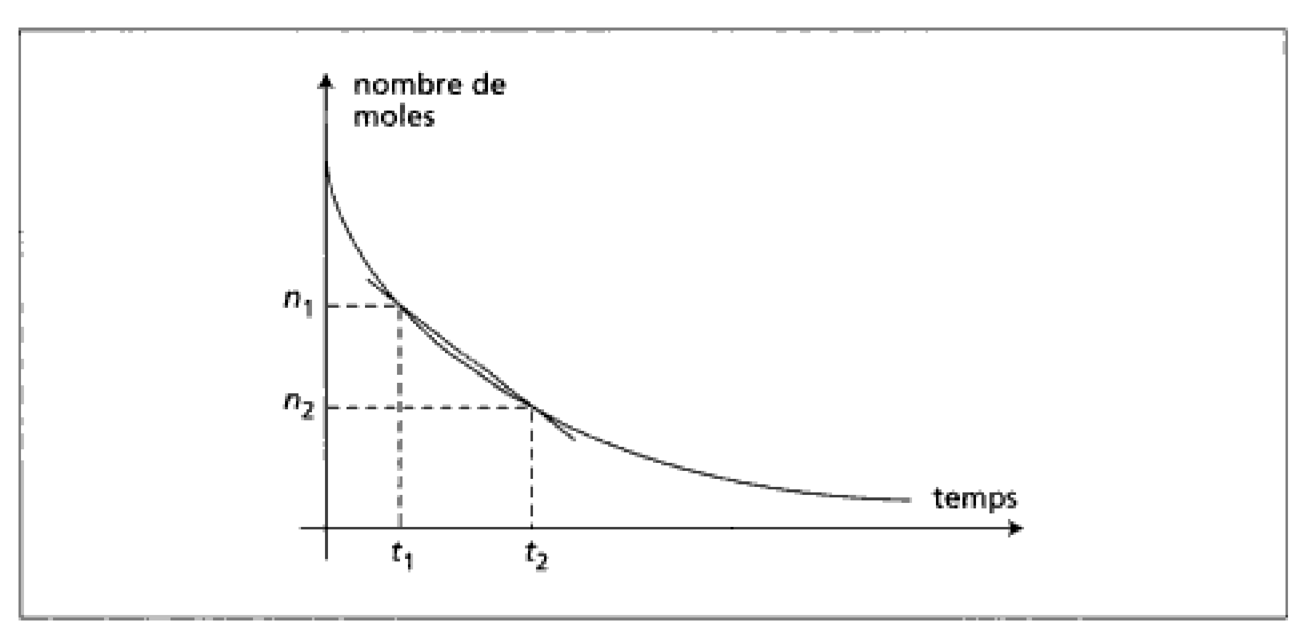
La vitesse correspond au coefficient directeur de la tangente à la courbe n = f(t) à l'instant t : V = *b* / *a*.

Le temps t est donné dans l'énoncé, un deuxième point t_1 est choisi sur la tangente.

Les courbes mesurant la variation de la concentration de P au cours du temps sont identiques aux précédentes ; en ordonnée figurent cette fois les valeurs de [P].

Détermination graphique de la vitesse moyenne de disparition d'un réactif

Fig. 5. **Graphisme d'une vitesse moyenne de disparition d'un réactif.**



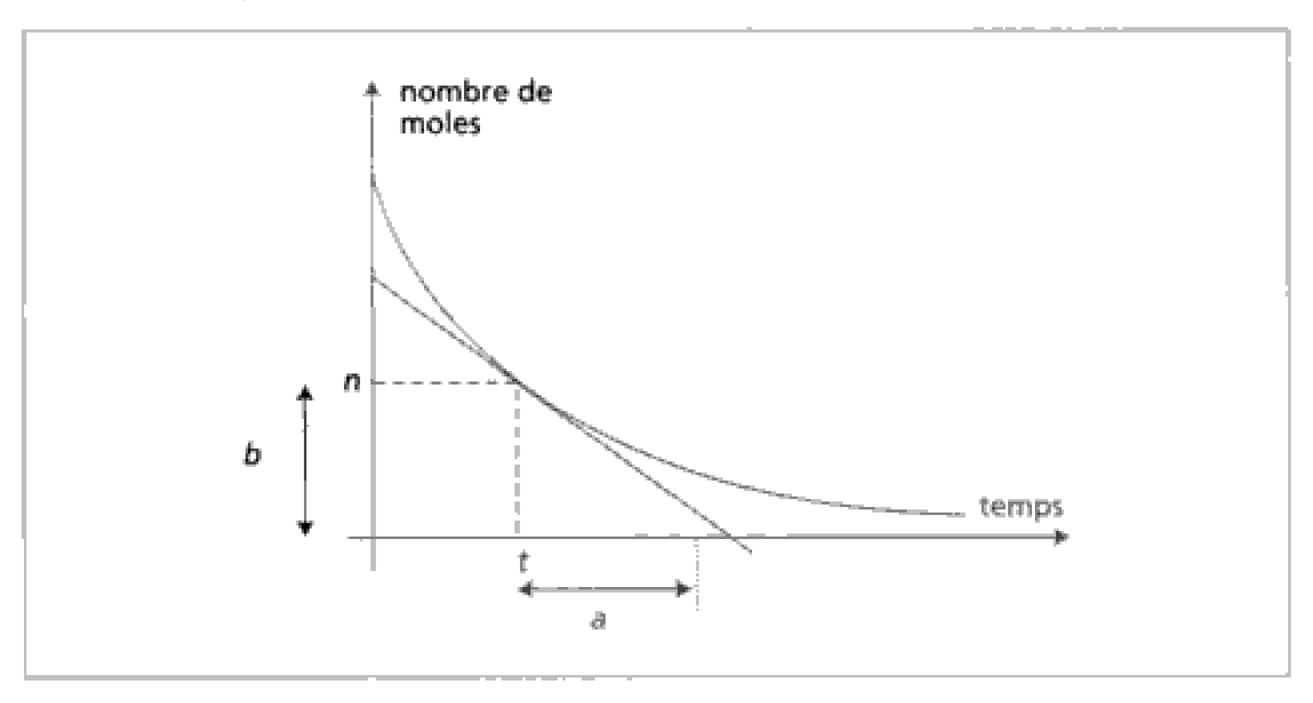
On détermine la valeur absolue du coefficient directeur de la sécante à la courbe passant par les deux points considérés : $V = |n_2 - n_1| / (t_2 - t_1)$.

Les temps t_1 et t_2 sont indiqués dans l'énoncé.

Détermination graphique de la vitesse instantanée de disparition d'un réactif

On détermine la valeur absolue du coefficient directeur de la tangente à la courbe à l'instant t : V = *b* / *a*.

Fig. 6. Graphisme d'une vitesse instantanée de disparition d'un réactif.



Les courbes traçant la variation de concentration du réactif R sont identiques aux précédentes, en ordonnée sont représentées cette fois les valeurs de [R].

CHAPITRE 5

Équilibres de solubilité

Solutions et solutés

Définitions

Un corps solide, liquide ou gazeux, dissous dans un liquide constitue une *solution*.

La substance dissoute est appelée *soluté*.

La substance qui dissout est appelée *solvant*.

Si le solvant est l'eau, la solution est appelée *solution aqueuse*.

Concentration

Une solution est définie par sa *concentration* : c'est la quantité de soluté que l'on a dissous pour obtenir un litre de solution.

On distingue :

- la *concentration molaire* :

$$C = \text{concentration molaire} = \frac{n}{V} = \frac{\text{nombre de moles}}{\text{volume de la solution}} \quad \text{en mol/L ou mol.l}^{-1}$$

- la *concentration massique* :

$$C_m = \text{concentration massique} = \frac{m}{V} = \frac{\text{masse du soluté}}{\text{volume de la solution}} \quad \text{en g/L ou g.l}^{-1}$$

- la *concentration d'une espèce chimique dans une solution* :

$$[X] = \text{concentration molaire de l'espèce X dissoute} = \frac{n}{v} \text{ en mol/L}$$

Solubilité d'un soluté

La solubilité s d'un soluté c'est la quantité maximale de soluté ou de sel que l'on peut dissoudre dans un litre de solution à une température donnée.

Elle est exprimée en concentration molaire ou en concentration massique.

Elle varie dans de larges proportions avec la température.

Une *solution* est dite « saturée » lorsqu'elle contient le maximum possible de substance dissoute.

Équation de dissociation dans l'eau

Quand on dissout un composé peu soluble, il s'établit un équilibre entre la forme solide du composé et sa *dissociation ionique aqueuse* :

$$AB_{solide} \overset{H_2O}{\rightleftarrows} A^+_{aq} + B^-_{aq}$$

Cette réaction d'équilibre suit donc la loi d'action de masse relative aux états d'équilibres (*voir chapitre* « Réaction chimique »).

Exemples :

- le chlorure d'argent AgCl se dissout dans l'eau en ions Ag^+ et Cl^- :
  équation de dissociation : $AgCl \rightleftarrows Ag^+ + Cl^-$;
- le fluorure de magnésium $Mg\,F_2$ se dissout dans l'eau en ions Mg^{2+} et F^- :
  équation de dissociation : $MgF_2 \rightleftarrows Mg^{2+} + 2F^-$.

APPLICATIONS PRATIQUES

Question

9. Écrivez l'équation de dissociation dans l'eau des sels suivants :

a) $CuSO_4$;
b) CuI_2 ;
c) $Ca_3(PO_4)_2$.

Voir réponses en fin de partie.

Expression du produit de solubilité

$$AB_{solide} \rightleftarrows A^+_{aq} + B^-_{aq}$$

A l'équilibre, le rapport des concentrations est une constante.

AB, solide, n'a pas de concentration : $K_s = [A^+] \times [B^-]$.

Cette constante K_s est appelée « produit de solubilité ». Elle est égale au produit des concentrations de tous les ions présents dans une solution saturée.

En reprenant les *exemples* précédents :

- équation de dissociation :
  $AgCl \rightleftarrows Ag^+ + Cl^-$ $\qquad K_s = [Ag^+] \times [Cl^-]$
- équation de dissociation :
  $Mg\,F_2 \leftarrow Mg^{2+} + 2F^-$ $\qquad K_s = [Mg^{2+}] \times [F^-]^2$.

APPLICATIONS PRATIQUES

Question

10. Écrivez l'expression du produit de solubilité dans l'eau des sels suivants :
   a) $CuSO_4$;
   b) NaCl ;
   c) $Ca_3(PO_4)_2$;
   d) CuI_2.

Voir réponses en fin de partie.

Expression du Ks, produit de solubilité en fonction de la solubilité

Exemple du chlorure d'argent AgCl

$$AgCl \rightleftharpoons Ag^+ + Cl^-$$

Une mole d'AgCl donne une mole d'Ag^+ et une mole de Cl^-.

Les concentrations molaires sont donc égales : $[Ag^+] = [Cl^-] = s$ (solubilité d'AgCl).

On a donc $K_s = s \times s \rightarrow$

$$\boxed{K_s = s^2}$$

Exemple du fluorure de magnésium MgF_2

Une mole de MgF_2 se dissout en donnant une mole de Mg^{2+} et deux moles de F^-.

On a donc : s(solubilité de MgF_2) = $[Mg^{2+}]$, mais $[F^-]$ = deux fois la solubilité de MgF_2 $= 2 \times s \rightarrow$

$$K_s = s \times (2s)^2$$

$$\boxed{K_s = 4\ s^3}$$

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

11. Exprimez le K_s en fonction de la solubilité s pour les sels suivants :
   a) $CuSO_4$;
   b) CuI_2 ;
   c) NaCl ;
   d) $BaSO_4$.

12. Calculez la solubilité en connaissant le produit de solubilité et inversement. Soit la spécialité Calcifluor® : CaF_2.
   a) Écrivez l'équation de dissociation du difluorure de calcium.
   b) Écrivez le produit de solubilité Ks du difluorure de calcium.

c) Exprimez le Ks en fonction de la solubilité s.
d) Connaissant la solubilité $s = 10^{-2}$ mol. L^{-1} à 25 °C, calculez le Ks à cette température.

13. Le Digedryl préconisé dans le traitement d'appoint des digestions difficiles contient du sulfate de sodium (Na_2SO_4).
a) Écrivez l'équation de dissociation du sulfate de sodium.
b) Écrivez le produit de solubilité Ks.
c) Écrivez l'expression de Ks en fonction de la solubilité s.

14. On veut dissoudre une masse m de 50 mg de $CaCO_3$ dans un volume v = 50 ml.
Le Ks de $CaCO_3$ = 2,8 10^{-9}, la masse molaire de $CaCO_3$ = 70 g mol^{-1}.
Indiquez si on obtient une solution ou une précipitation pas les calculs.

Voir réponses en fin de partie.

Dissolution ou précipitation

Dissolution ou précipitation

Pour un composé A B dont l'équation de dissociation aqueuse s'écrit : A B $\rightleftarrows A^+ + B^-$, le *produit ionique* des concentrations des ions est $P_i = [A^+] \times [B^-]$.

- **Si $P_i > K_s$ (ou si [A B] > s), *le composé précipite.***
- **Si $P_i < K_s$ (ou si [A B] < s), *le composé est solubilisé.***
- **Si $P_i = K_s$ (ou si [A B] = s), *la solution est saturée.***

Remarque : un corps est d'autant plus soluble que son produit de solubilité est grand.

Modification de la solubilité par effet d'ion commun

Exemple du chlorure d'argent : $AgCl \rightleftarrows Ag^+ + Cl^-$.

Si on ajoute un ion commun, par exemple Ag^+, l'équilibre se déplace dans le sens de la disparition de cet ion (loi de Le Chatelier), et donc dans le sens de formation d'AgCl. La solubilité d'AgCl diminue alors.

La présence d'ions communs dans une solution aqueuse diminue la solubilité d'un sel.

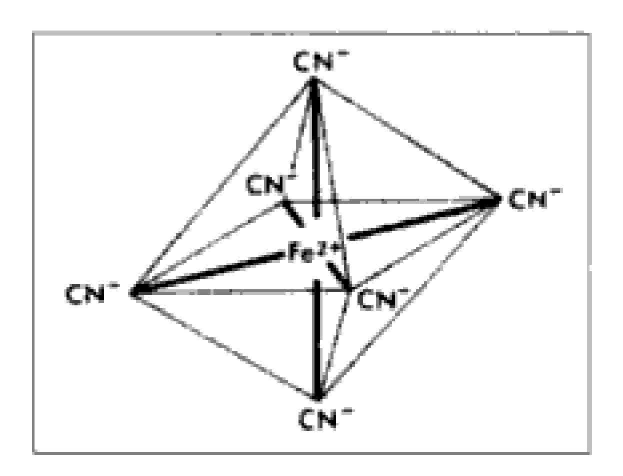
Ion complexe

Un ion complexe est un édifice polyatomique résultant de la fixation sur un ion central d'autres ions ou molécules.

Exemple avec le ferrocyanure

- Le ferrocyanure : $[Fe(CN^-)_6]^{4-}$.
- L'ion Fe(II) est appelé « ion central »
- L'ion CN^- est appelé « ligand ».
- Le nombre de ligands liés à un ion central est appelé « indice de coordination ». Ici, l'indice vaut 6.

Fig. 7.



Exemple avec l'argent ammoniacal

- L'argent ammoniacal : $[Ag(NH_3)_2]^+$.
- L'ion Ag^+ est l'ion central.
- Il possède deux ligands.
- Les deux atomes d'azote ainsi que l'atome d'argent sont colinéaires.

Équilibre de complexation

Si on ajoute un complexant de l'un des ions d'un composé ionique en solution, on « masque » cet ion dans un ion complexe et sa concentration diminue. L'équilibre se déplace donc dans le sens de la dissociation ionique du composé (loi de Le Chatelier) et *la solubilité du composé augmente.*

CHAPITRE 6

Équilibres acidobasiques

Équilibre ionique de l'eau et pH

Autoprotolyse de l'eau et produit ionique de l'eau

L'eau est un solvant. Les ions OH^- et H_3O^+ trouvés dans l'eau pure proviennent de son autoprotolyse :

$$H_2O + H_2O \rightleftarrows H_3O^+ + OH^-.$$

C'est l'équilibre d'auto-ionisation ou l'équilibre ionique.

H_3O^+ est l'ion hydronium, parfois noté H^+_{Aq} ou H^+ ; OH^- est l'ion hydroxyde.

La constante d'équilibre (*voir chapitre* « Réaction chimique », loi d'action de masse) est la suivante :

$K_c = \dfrac{[H_3O^+] \times [OH^-]}{[H_2O]^2}$ $[H_2O]$ est constante et égale à 1, on obtient le *produit ionique de l'eau* :

$$K_e = [H_3O^+] \times [OH^-]$$

$K_e = 10^{-14}$ à 25 °C

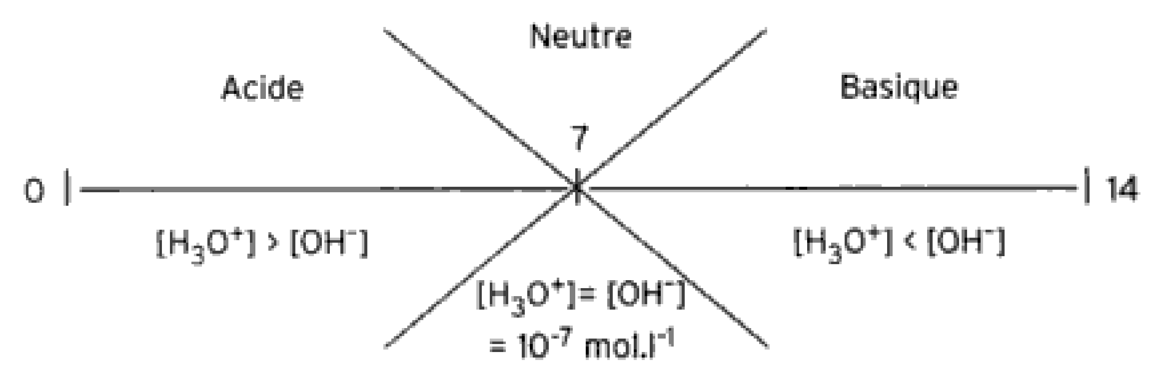
Définition du pH

Par définition :

$$PH = - \log [H_3O^+] \Leftrightarrow [H_3O^+] = 10^{-pH}$$

La concentration en ions est toujours exprimée en $mol.l^{-1}$.

Domaine de pH



La neutralité électrique de l'eau pure conduit à $[H_3O^+] = [OH^-] = 10^{-7}$ $mol.l^{-1}$ à 25 °C.

Mesure du pH

Le pH est déterminé par un pH-mètre, par du papier pH ou par un indicateur coloré.

Définition d'un acide et d'une base

Définition de Brønsted et Lowry

- Un acide est une substance susceptible de *céder* un proton H^+ : $AH \rightarrow A^- + H^+$.
- Une base est une substance susceptible de *capter* un proton H^+ : $B + H^+ \rightarrow BH^+$.
- Un *acide fort* ou une *base forte* se dissocient totalement dans l'eau.
- Un *acide faible* ou une *base faible* se dissocient partiellement dans l'eau.

Acides forts : HCl, H_2SO_4, HNO_3, HBr, HI.
Bases fortes : $NaOH$, KOH.

Acides faibles : HF, CH_3COOH.
Base faible : NH_3.

Formule de la base conjuguée d'un acide ou de l'acide conjugué d'une base

Couple acide / base conjugués

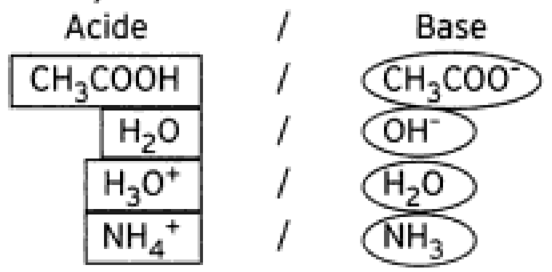
Le proton H^+ cédé par l'acide se fixe toujours sur une base :

AH	$\longrightarrow$	$A^- + H^+$	$B + H^+$	$\rightarrow BH^+$
↓		↓	↓	↓
Acide (cède)		Base conjuguée (capte)	Base (capte)	Acide conjugué (cède)

D'où la notion de :

- couple cède / capte → couple acide / base : AH / A^-
- couple acide / base BH^+ / B

Exemples :



Acide	/	Base
CH_3COOH	/	CH_3COO^-
H_2O	/	OH^-
H_3O^+	/	H_2O
NH_4^+	/	NH_3

Et la réaction :

$$AH + B \rightleftarrows A^- + BH^+$$

Acide 1 + base 2 $\rightleftarrows$ Base conjuguée 1 + acide conjugué 2

Définition et reconnaissance d'un composé amphotère

Amphotérie de l'eau

Dans l'eau, H_3O^+ et OH^- sont toujours en présence. Dans l'exemple précédent, nous avons les couples : H_3O^+ / H_2O et H_2O / OH^-.

H_3O^+ est un acide $H_3O^+ \rightarrow H_2O + H^+$ et H_2O sa base conjuguée.

Dans le deuxième couple, OH^- est une base puisqu'il peut réagir selon $H_2O \rightarrow OH^- + H^+$; donc, H_2O se comporte comme un acide.

L'eau peut jouer le rôle d'acide ou de base selon les espèces introduites dans la solution : c'est un composé *amphotère* (ou ampholyte).

Acide fort, acide faible, base forte, base faible

Réaction d'équilibre acidobasique

▸ Équation de dissociation dans l'eau d'un acide fort

$$\underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Acide fort}}}{HCl} + H_2O \rightarrow \underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Ion indifférent}}}{Cl^-} + H_3O^+$$

La dissociation dans l'eau d'un acide fort est une réaction totale. Après dissolution, l'entité HCl n'existe plus, Cl^- est la base conjuguée de l'acide HCl, il n'influence pas le pH : il est indifférent ou spectateur.

▸ Équation de dissociation dans l'eau d'un acide faible

$$AH + H_2O \rightleftarrows A^- + H_3O^+$$

$$\underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Acide faible}}}{CH_3COOH} + H_2O \rightleftarrows \underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Base conjuguée}}}{CH_3COO^-} + H_3O^+$$

La dissociation dans l'eau d'un acide faible est une réaction réversible : l'acide faible est partiellement dissocié.

▸ Équation de dissociation dans l'eau d'une base forte

$$\underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Base forte}}}{B} + H_2O \rightarrow \underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Ion indifférent}}}{BH^+} + OH^-$$

La dissociation dans l'eau d'une base forte est une réaction totale.

▸ Équation de dissociation dans l'eau d'une base faible

$$\underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Base faible}}}{B} + H_2O \rightleftarrows \underset{\substack{\uparrow \\ \textit{Acide conjugué}}}{BH^+} + OH^-$$

La dissociation dans l'eau d'une base faible est une réaction réversible : la base faible est partiellement dissociée.

On peut, de même que pour un acide faible, définir à l'équilibre une constante Kb.

Constante d'acidité

À l'équilibre, on a une constante d'équilibre K_c (*voir chapitre* « Réaction chimique », loi d'action de masse) appelée « constante d'acidité K_A » :

$$K_A = \frac{[CH_3COO^-] \times [H_3O^+]}{[CH_3COOH]} \quad ([H_2O], \text{ constante} = 1, \text{ ne figure pas})$$

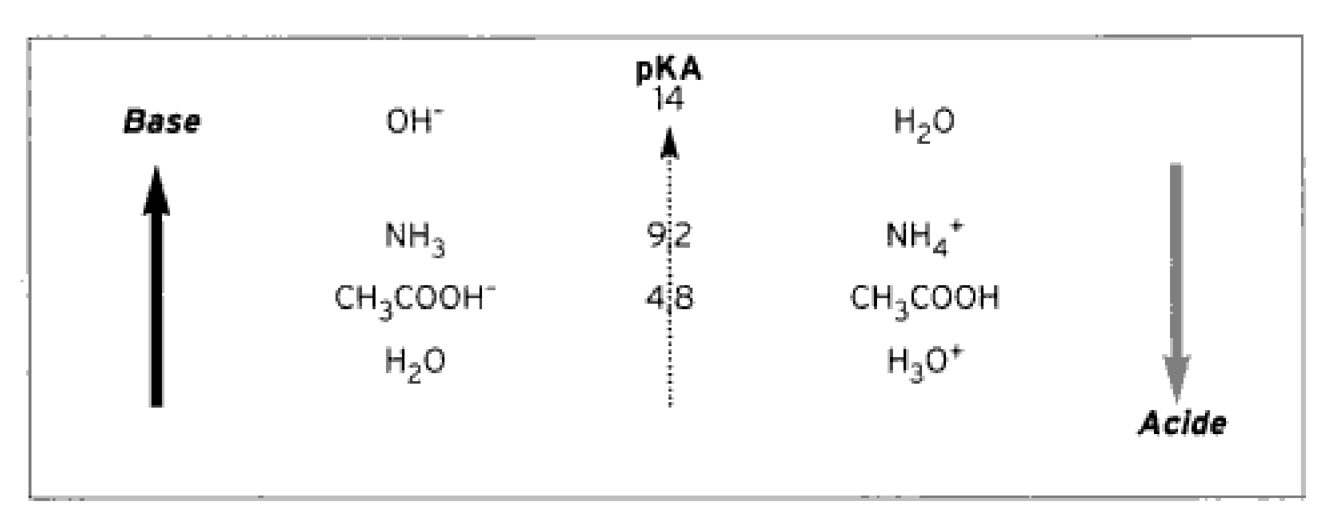
Formule générale :

$$K_A = \frac{[A^-] \times [H_3O^+]}{[AH]} \qquad K_A = \frac{[Base] \times [H_3O^+]}{[Acide]}$$

K_A est peu utilisable. K_A n'a pas d'unité. On utilise plus souvent pK_A : $pK_A = -\log K_A$

- Plus K_A est élevé, plus l'acide est fort et le pK_A de ce même acide est faible.
- L'échelle des pK_A détermine la force des acides faibles et des bases faibles.
- L'échelle des pH détermine la force des acides forts et des bases fortes.
- Plus le pK_A est petit, plus l'acide est fort.
- Plus le pK_A est grand, plus la base est forte.

Fig. 8. **Échelle des pK_A.**



CH_3COOH est un acide plus fort que NH_4^+.

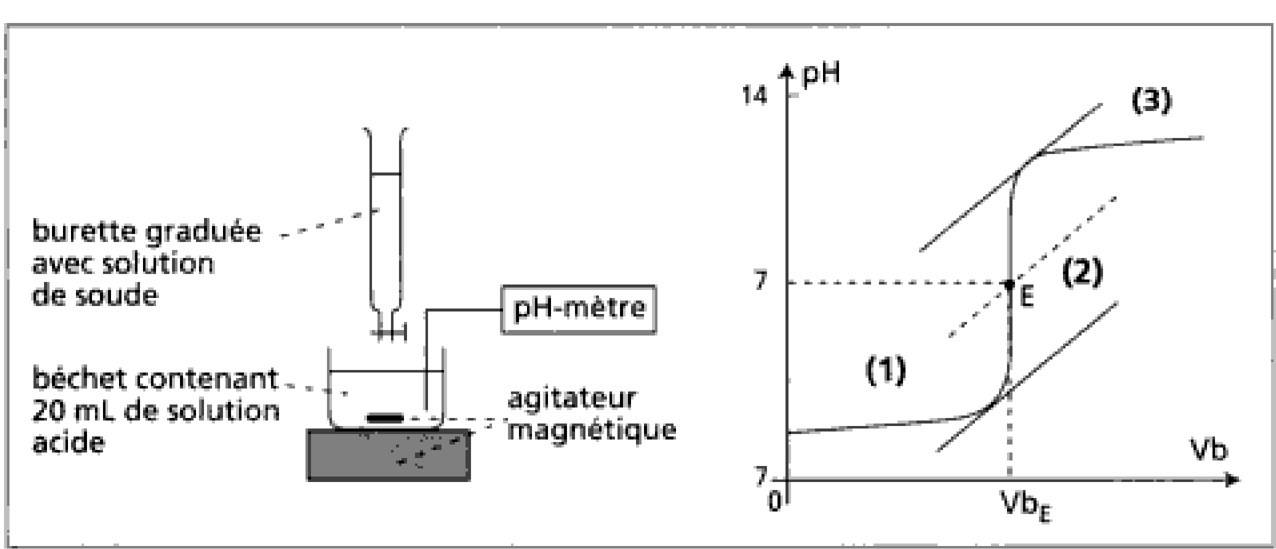
Courbes de dosage

Courbe de dosage pH-métrique

▸ Dosage d'un acide fort par une base forte

Exemple : dosage d'une solution d'acide chlorhydrique par une solution d'hydroxyde de sodium :

Fig. 9. **Matériel et courbe de dosage acide fort par base forte.**



Interprétation

- Partie (1) : peu de variation du pH.
- Partie (2) : saut important de pH.
- Partie (3) : la base reste en excès, le pH ne varie plus.

Il y a équivalence acidobasique lorsque les réactifs ont été mélangés en proportions stœchiométriques.

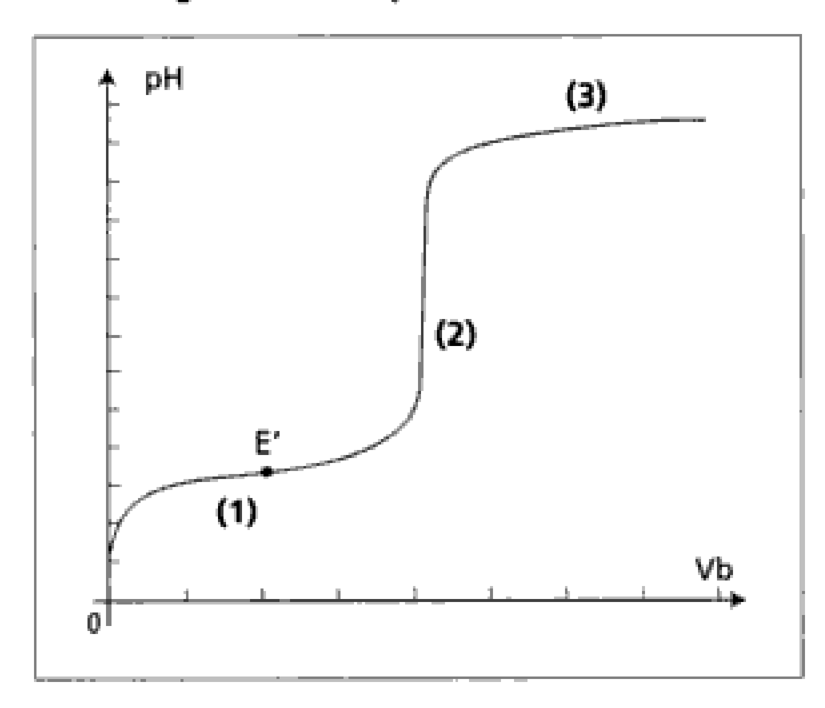
À l'équivalence $n_a = n_b$, donc : $V_a . C_a = V_{b,E} . C_b$.

Détermination graphique du point d'équivalence : par la méthode des tangentes.

L'équivalence est un point d'inflexion pour la courbe de dosage $pH_E = 7$.

▸ Dosage d'un acide faible par une base forte

Fig. 10. **Courbe de dosage acide faible par base forte**



Interprétation

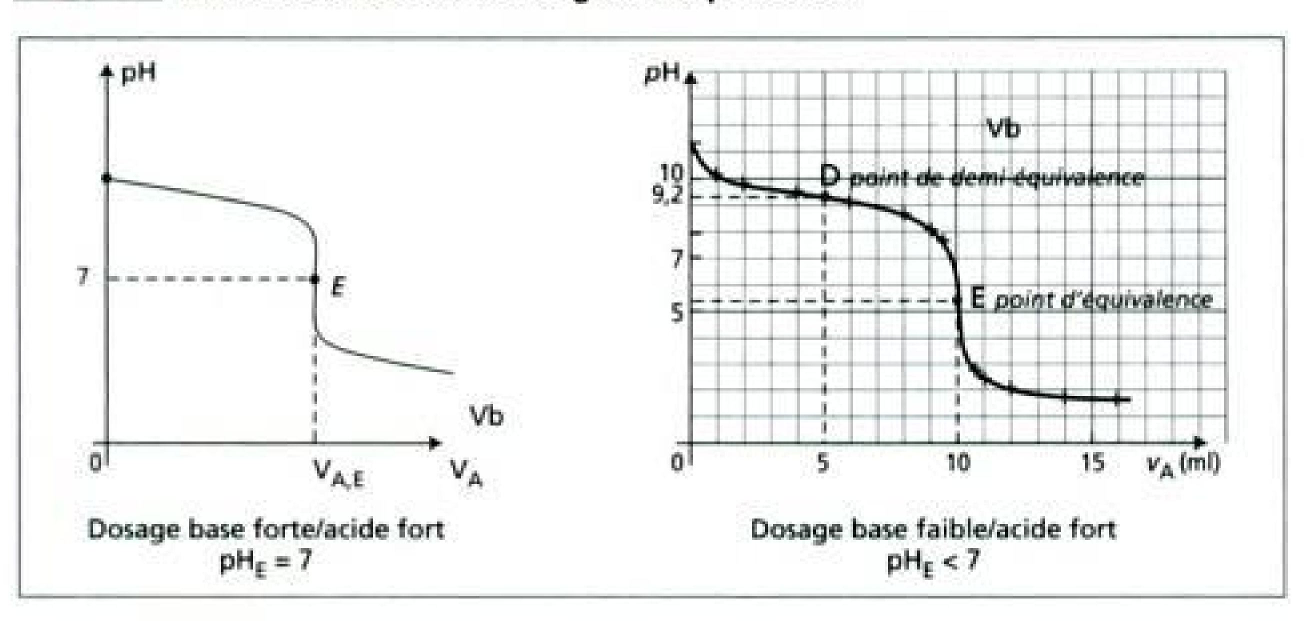
- Partie (1) : peu de variation de pH. Cependant, la courbe présente un point d'inflexion en E'.
- Les parties (2) et (3) de la courbe sont assez proches de celles qui sont obtenues pour le dosage acide fort / base forte : point d'inflexion à l'équivalence E.

L'équivalence acidobasique est encore définie comme étant obtenue lorsque les réactifs sont en proportions stœchiométriques, c'est-à-dire lorsque le nombre de moles d'ions OH^- ajouté est égal au nombre de moles d'acide introduit :
n(acide) = n(base) ou $C_a . V_a = C_b . V_b$.

La méthode des tangentes permet de trouver le point d'équivalence $pH_E > 7$.

▸ Dosage d'une base par un acide

Fig. 11. **Allure des courbes de dosages base par acide.**



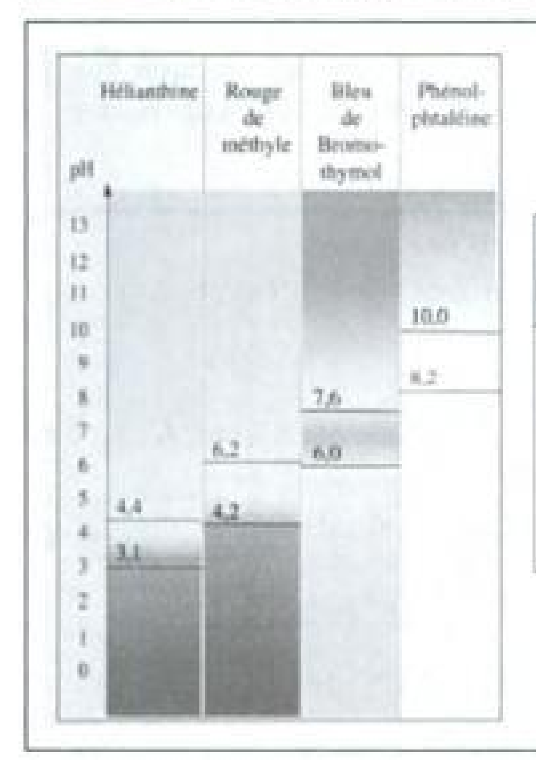
Choix d'un indicateur coloré

> **Un indicateur coloré est soit un acide faible, soit une base faible, dont les formes acide et basique n'ont pas la même couleur.**

Sa couleur varie donc en fonction du pH de la solution.

Lors d'un dosage acidobasique, on choisit un indicateur coloré dont la zone de virage contient la valeur du pH de l'équivalence. Cela suppose d'avoir une idée approximative de la valeur de pH_E.

Fig. 12. **Zone de virage d'indicateurs colorés.**



Indicateur	Changement de couleur	Zone de virage
Hélinantine	Rouge → Jaune	3,1-4,4
Rouge de méthyle	Rouge → Jaune	4,2-6,2
Bleu de bromothymol	Jaune → Bleu	6-7,6
Phénolphtaléïne	Incolore → Rose	8,2-10

Effet tampon et exemple qualitatif de solution tampon

Définition

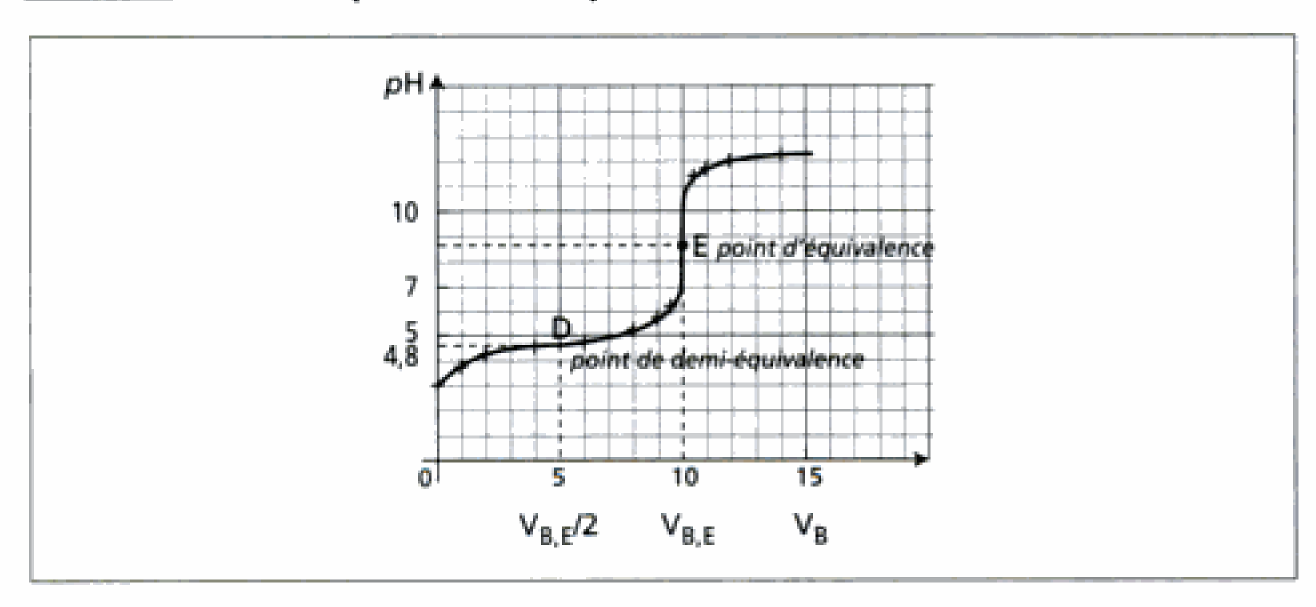
Une solution tampon est constituée d'un mélange en solution aqueuse d'un acide faible et de sa base conjuguée dans des proportions identiques, de telle sorte que le pH est voisin du pK_A du couple AH (acide faible) et A^- (base conjuguée).

Propriétés

Ce sont des solutions conservant un pH à peu près constant malgré les apports, en quantité limitée, d'ions H_3O^+ et OH^-.

Détermination graphique

Fig. 13. **Courbe du point de demi-équivalence.**



Le point de demi-équivalence correspond à $V_{B,E}$ / 2.

Au voisinage de la demi-équivalence, le pH reste pratiquement constant. À la demi-équivalence, la solution se comporte comme une solution tampon.

De même, la courbe de dosage d'une base faible par un acide fort présente à la demi-équivalence une zone de pH constant : effet tampon.

Pour une solution tampon : $pH = pK_a$.

En effet, dans une solution tampon, l'acide faible AH et sa base conjuguée A^- sont en proportions identiques. Donc, $[AH] = [A^-]$.

$K_A = [A^-] \times [H_3O^+] / [AH] \rightarrow K_A = [H_3O^+] \rightarrow pK_A = -\log K_A = -\log [H_3O^+]$ $\boxed{\rightarrow pH = pK_a}$.

En utilisant les courbes de dosages, on obtient : $\boxed{pK_a = pH_{1/2\ \text{équiv}}}$.

Exemples : tampons biologiques :

- le tampon *phosphate* est associé au couple $H_2PO_4^-$ / HPO_4^{2-} de $pK_a = 7,2$; c'est le principal tampon intracellulaire ;
- le tampon *bicarbonate* est associé au couple CO_{2aq} / HCO_3^- de $pK_a = 6,1$; il intervient dans la régulation du pH sanguin, voisin de 7,4.

CHAPITRE 7

Oxydoréduction

Définitions

Oxydoréduction

Il s'agit d'une réaction qui met en jeu des *transferts d'électrons.*

Oxydation

L'oxydation est une *perte d'électrons par un élément oxydé.*

Exemple : $A \rightarrow Ag^{+} + e^{-}$.

Réduction

La réduction est un *gain d'électrons par un élément réduit.*

Exemple : $Zn^{2+} + 2\ e^{-} \rightarrow Zn$.

Un oxydant est un corps chimique capable de capter des électrons.
Un réducteur est un corps chimique capable de céder des électrons.

À un réducteur est associé un oxydant et réciproquement :

Oxydant + n e^{-} $\rightleftarrows$ Réducteur

Lors d'une réaction d'oxydoréduction, simultanément l'oxydant est réduit et le réducteur est oxydé.

Couple redox

On définit un *couple redox* par le couple oxydant-réducteur d'un même élément.

Exemples :

Oxydant / Réducteur

Cu^{2+} / Cu
Pb^{2+} / Pb
Zn^{2+} / Zn

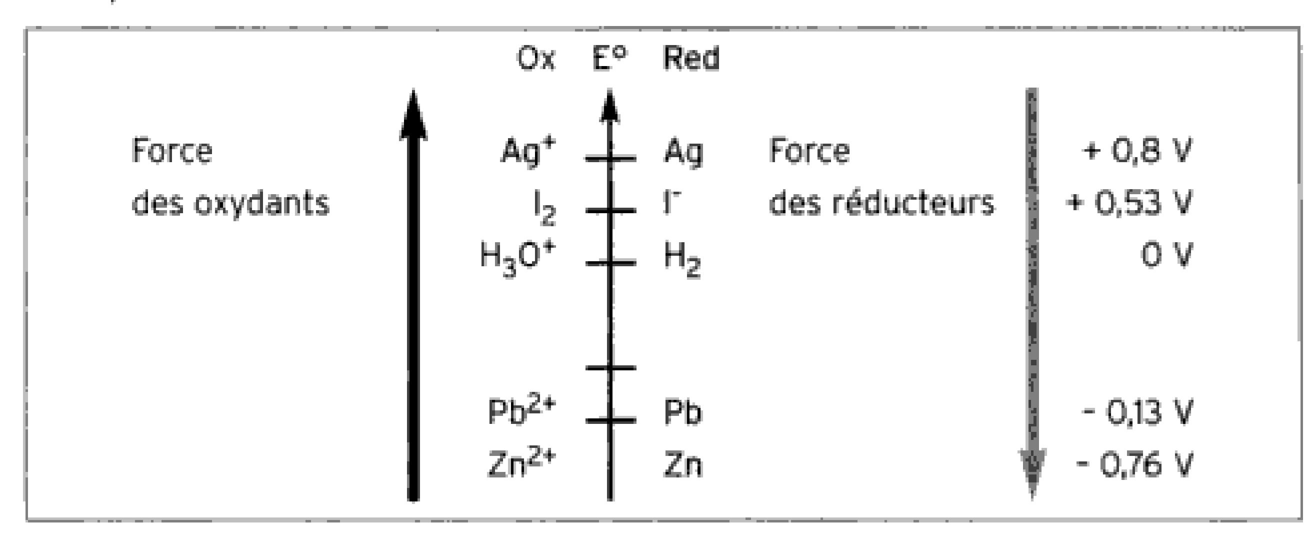
Réaction d'oxydoréduction à partir des potentiels standards d'oxydoréduction

Les *couples redox sont classés* à l'aide d'un potentiel standard déterminé par la mesure d'une force électromotrice E^0 (en volts) d'une pile.

Par convention, E^0 (H_3O^+/H_2) = 0 V.

On classe les couples selon un axe :

Exemple :



La réaction spontanée associe l'oxydant du couple à potentiel le plus élevé (oxydant le plus fort) au réducteur du couple à potentiel le plus faible (réducteur le plus fort).

E^0

Ox_1 — Red_1

Ox_2 — Red_2

$$Ox_1 + Red_2 \rightarrow Ox_2 + Red_1$$

Pour appliquer la règle du gamma, il faut classer les couples selon leur potentiel et dessiner la lettre grecque gamma : γ.

Exemple : pour Cu^{2+} / Cu et Zn^{2+} / Zn :

E^0

(+0,34 V) Cu^{2+} — Cu

(-0,76 V) Zn^{2+} — Zn

$$Cu^{2+} + Zn \rightarrow Zn^{2+} + Cu$$

Il y a transfert d'électrons du réducteur vers l'oxydant.

Équilibre d'une réaction d'oxydoréduction

Oxydoréduction entre un métal et un autre métal

Exemple : soit les deux couples redox :

	E^0
Cu^{2+} / Cu	(+ 0,34 V)
Al^{3+} / Al	(- 1,67 V)

La réaction spontanée associe l'oxydant le plus fort au réducteur le plus fort : $Cu^{2+} + Al \rightarrow Al^{3+} + Cu$.

Une *demi-équation d'oxydation* (concerne le réducteur) : $Al \rightarrow Al^{3+} + 3\ e^-$.

Une *demi-équation de réduction* (concerne l'oxydant) : $Cu^{2+} + 2\ e^- \rightarrow Cu$.

Équation redox équilibrée : on fait la somme des demi-équations afin que les électrons disparaissent :

$$2\ Al \rightarrow 2\ Al^{3+} + \cancel{6\ e^-}$$
$$3\ Cu^{2+} + \cancel{6\ e^-} \rightarrow 3\ Cu$$
$$\overline{3\ Cu^{2+} + 2\ Al \rightarrow 3\ Cu + 2\ Al^{3+}}$$

Oxydoréduction en milieu acide

Prenons l'exemple du couple MnO_4^- / Mn^{2+}. Il faut :

- équilibrer l'élément principal ;
- équilibrer la matière en faisant appel à l'eau (H_2O) et aux ions présents dans l'eau (H^+_{aq} ou OH^-) :
  - en milieu acide avec H_2O et H^+_{aq} ;
  - en milieu basique avec H_2O et OH^- ;
- équilibrer les charges électriques :
  - $MnO_4^- \longrightarrow Mn^{2+}$
  - $MnO_4^- \longrightarrow Mn^{2+} + 4\ H_2O$
  - $MnO_4^- + 8\ H^+ \longrightarrow Mn^{2+} + 4\ H_2O$
  - $MnO_4^- + 8\ H^+ + 5\ e^- \longrightarrow Mn^{2+} + 4\ H_2O$

APPLICATIONS PRATIQUES

■ Question

15. Pour peser une masse d'iode, il faut placer ce produit dans un verre de montre sur le plateau en cuivre d'une balance. On donne I_2/I^- = 0,62 V ; Cu^{2+} / Cu = 0,34 V.

a) Définissez les termes « oxydant » et « réducteur ».

b) Si ces deux couples sont mis en présence, identifiez l'oxydant et le réducteur.

c) Écrivez l'équation-bilan de la réaction d'oxydoréduction possible entre ces deux couples.

d) Justifiez l'usage du verre de montre en vous référant à la partie 3.

Voir réponses en fin de partie.

Nombre d'oxydation et équilibre de l'équation-bilan

Nombre d'oxydation et règle de calcul du n.o.

▸ Nombre d'oxydation

Le nombre d'oxydation, noté n.o., correspond à la charge fictive (positive ou négative) d'un élément chimique dans une molécule ou un ion. Il est représenté par un entier algébrique en chiffres romains.

▸ **Règle de calcul**

Par convention, n.o.(H) = + I et n.o.(O) = -II (exception : dans H_2O_2, n.o.(O) = - I).

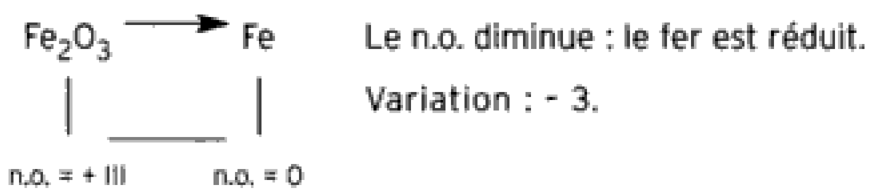
- Le n.o. d'un atome est égal à zéro n.o. de Fe = 0.
- Le n.o. d'un ion monoatomique est égal à la charge portée n.o. de Mg^{2+} = +II n.o. de Cl^- = -I.
- La somme des n.o. de tous les éléments constituant une molécule est égale à zéro. Calcul de n.o. du Cl dans HCl :
  n.o. (H) + n.o.(CL) = 0   n.o de H = I → I + n.o. (Cl) = 0 → n.o.(Cl) = -I.
- La somme des n.o. de tous les éléments constituant un ion polyatomique est égale à la charge de cet ion.
  Calcul de n.o. de S dans SO_4^{2-} :
  n.o.(S) + 4 × n.o.(O) = -II n.o. de O = (-II) → n.o.(S) + 4 × (-II) = -II → n.o.(S) -VIII = -II → n.o.(S) = +VI.

Équilibre d'une équation redox à l'aide des n.o.

Le nombre d'oxydation d'un élément oxydé augmente. Le n.o. d'un élément réduit diminue.

Exemple d'équilibre : $Fe_2O_3 + Al \rightarrow Fe + Al_2O_3$.

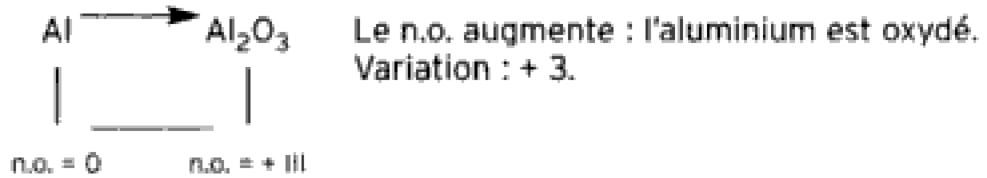
Variation du n.o. du fer :



Le n.o. diminue : le fer est réduit.

Variation : - 3.

Variation du n.o. de l'aluminium :



Le n.o. augmente : l'aluminium est oxydé.
Variation : + 3.

Dans une oxydoréduction, la somme des n.o. gagnés par les éléments qui s'oxydent est égale à la somme des n.o. perdus par les éléments qui sont réduits.

Il reste à équilibrer la matière fer et aluminium.

D'où l'équation-bilan : $Fe_2O_3 + 2\ Al \rightarrow 2\ Fe + Al_2O_3$.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ Questions

16. Déterminez le nombre d'oxydation d'un élément dans une molécule ou un ion.

a) Calculez le n.o. de N dans NH_3, NO, NO_2 et N_2.

b) Calculez le n.o. du soufre dans les composés $S_2O_3^{2-}$ et SO_2.

17. Équilibrez l'équation-bilan d'une réaction d'oxydoréduction en utilisant les nombres d'oxydation. Soit l'équation-bilan suivante : $Ni^{2+} + Al \rightarrow Ni + Al^{3+}$.

a) À partir des n.o., déduisez les demi-équations d'oxydoréduction. Équilibrez l'équation.

b) Identifiez les deux couples redox mis en jeu.

Voir réponses en fin de partie.

Réponses aux applications pratiques

Chapitre 1 : Structure de la matière

1. et 3.

Élément	Électrons	Composition du Noyau		Structure électronique	Lewis	Classification périodique
		Protons	Neutrons			
$^{7}_{3}Li$	3	3	4	K2L1	Li•	2e période 1re colonne
$^{16}_{8}O$	8	8	8	K2L6	⟨O:	2e période 6e colonne
$^{37}_{17}Cl$	17	17	20	K2L8M7	|Cl•	3e période 7e colonne
$^{23}_{11}Na$	11	11	12	K2L8M1	Na•	3e période 1e colonne
$^{39}_{19}K$	19	19	20	K2L8M8N1	K•	4e période 1e colonne
$^{19}_{9}F$	9	9	10	K2L7	|F•	2e période 7e colonne
$^{24}_{12}Mg$	12	12	12	K2L8M2	Mg• (avec point supérieur)	3e période 2e colonne

Li, Na, K appartiennent à la même famille : métaux alcalins.
F, Cl appartiennent à la même famille : Halogène.

2. *ions K^+* → *protons $p^+ = 19$.*
neutrons $n = 20$.
électrons $e^- = 18$.

ions Na^+ → *protons $p^+ = 11$.*
neutrons $n = 12$.
électrons $e^- = 10$.

pour $^{37}_{17}Cl$ → *protons $p^+ = 17$.*
neutrons $n = 20$.
électrons $e^- = 18$.

O^{2-} → protons $p^+ = 8$.
neutrons $n = 8$.
électrons $e^- = 10$.

4. Ammoniac NH_3 $M = M_n + 3M_H = 14 + 3 = 17\ g.mol^{-1}$

KCl $M = M_K + M_{Cl} = 39 + 35 = 74\ g.mol^{-1}$

Aspirine C_9H_8O $M = 99M_C + 8M_H + M_O$
$= 9 \times 12 + 8 \times 1 + 16 = 180\ g.mol^{-1}$

Éthanol C_2H_6O $M = 2M_C + 6M_H + O = 46\ g.mol^{-1}$

5. a) $3\ Fe + 2\ O_2 \rightarrow Fe_2O_3$

$m = 168\ g$ $n = \dfrac{m}{M}$ $M = 56\ g.mol^{-1}$ $n = \dfrac{168}{56} = 3\ mol.$ $\boxed{n = 3\ mol.}$

b) $NaOH$

$m = 3{,}6\ g$ $M = 23 + 16 + 1 = 40 g.mol^{-1}$ $n = \dfrac{3{,}6}{40} = 0{,}09\ mol.$ $\boxed{n = 0{,}09\ mol.}$

c) H_2SO_4

$M = 2H_H + H_S + 4M_O = 98\ g.mol^{-1}$ $n = 0{,}200$

$m = n \times M$ $m = 0{,}2 \times 98 = 19{,}6\ g$ $\boxed{m = 19{,}6\ g}$

d) $V_M = 22{,}4\ L.mol^{-1}$

$n = \dfrac{v}{V_M}$ $v_{O_2} = n \times V_M$ $v_{CO_2} = 10^{-2} \times 22{,}4$ $v_{NH_3} = 1{,}5 \times 22{,}4$

$= 2 \times 22{,}4$ $= 0{,}01 \times 22{,}4$

$\boxed{v_{NH_3} = 33{,}6\ L}$ $\boxed{v_{O_2} = 44{,}8\ L}$ $\boxed{v_{CO_2} = 0{,}224\ L}$

e) $n = \dfrac{v}{V_M}$ $v = 750\ cm^3 = 0{,}75\ L$

$v_{butane} = 0{,}75\ L$ $n = \dfrac{0{,}75}{22{,}4} = 0{,}033$

$v_{NH_3} = 12\ L \Rightarrow n = \dfrac{12}{22{,}4} = 0{,}535\ mol.$ $\boxed{n_{NH_3} = 0{,}535\ mol.}$

$v_{CH_4} = 25\ dm^3 = 25\ L$ $n = \dfrac{25}{22{,}4} = 1{,}116$ $\boxed{n_{CH_4} = 1{,}116\ mol.}$

Chapitre 2 : Liaisons chimiques

6.

Schémas de Levis	Modèle de la molécule	
H•	H_2	H—H
⟨O:	O_2	⟨O=O⟩
•N̄•	N_2	|N≡N|
|C̄l•	Cl_2	|C̄l—C̄l|
•Ċ•	CH_4	H—C(H)(H)—H
	NH_3	H—N̄(H)—H
	NH_4^+	H—N⊕(H)(H)—H ou [H—N(H)(H)—H]+

7.

Molécule	Arrangement	Géométrie	Représentation
CH_4	*AX_4*	*Tétraédrique*	
HCN	*AX_2*	*Linéaire*	
H_2S	*AX_2E_2*	*Tétraédrique coudée*	
NH_3	*AX_3*	*Triangulaire plane*	

Chapitre 3 : Réaction chimique

8. a) $C_6H_{12}O_6 + 6\,O_2 \rightarrow 6\,CO_2 + 6\,H_2O$;
   b) $2H_3PO_4 + 3Ca(OH)_2 \rightarrow Ca_3(PO_4)_2 + 6H_2O$;
   c) $C_4H_{10} + 13/2\,O_2$
   $\rightarrow 4\,CO_2 + 5\,H_2O$;
   ou $2\,C_4H_{10} + 13\,O_2 \rightarrow 8\,CO_2 + 10\,H_2O$;
   d) $H_2SO_4 + 2\,NaOH \rightarrow Na_2SO_4 + 2\,H_2O$;
   e) $C_3H_8 + 5\,O_2 \rightarrow 3\,CO_2 + 4\,H_2O$.

Chapitre 5 : Équilibres de solubilité

9. a) $CuSO_4 \xrightleftharpoons{H_2O} Cu^{2+} + SO_4^{2-}$;

   b) $CuI_2 \xrightleftharpoons{H_2O} Cu^{2+} + 2I^-$;

   c) $Ca_3(PO_4) \xrightleftharpoons{H_2O} 3Ca^{2+} + 2PO_4^{3-}$

10. a) $K_S = [Cu^{2+}] \times [SO_4^{2-}]$;

    b) $K_S = [Na^+] \cdot [Cl^-]$;

    c) $K_S = [Ca^{2+}]^3 \cdot [PO_4^{3-}]^2$;

    d) $K_S = [Cu^{2+}] \cdot [I^-]^2$;

11. a) $\underset{1}{CuSO_4} \rightleftarrows \underset{1}{Cu^{2+}} + \underset{1}{SO_4^{2-}}$

    $s_{CuSO_4} = [Cu^{2+}] = [SO_4^{2-}]$

    $K_s = s \times s = s^2$

    b) $\underset{1}{CuI_2} \rightleftarrows \underset{1}{Cu^{2+}} + \underset{2}{2I^-}$

    $s_{CuI_2} = [Cu^{2+}] \quad [I^-] = 2s$

    $K_s = s \times (2s)^2 \qquad K_s = s \times 4s^2$

    $K_s = 4s^3$

    c) $NaCl \rightarrow K_s = s \times s = S^2$

    d) $BaSoH \rightarrow Ks = s \times s = s^2$

12. a) $\underset{1}{CaF_2} \xrightleftharpoons{H_2O} \underset{1}{Ca^{2+}} + \underset{2}{2F^-}$

b) $K_s = [Ca^{2+}] \times [F^-]^2$

c) K_s en fonction de S. $s = [Ca^{2+}]$ $2_s = [F^-]$

$K_s = s \times (2s)^2 = 4s^3$

d) $K_s = 4(10^{-2})^3 = 4\ 10^{-6}$

13. a) $\underset{1}{Na_2SO_4} \xrightleftharpoons{H_2O} \underset{2}{2Na^+} + \underset{1}{SO_4^{2-}}$

b) $K_s = [Na^+]^2 \times [SO_4^{2-}]$

c) $K_s = (2s)^2 \times s = 4s^3$

14. $K_s = 2{,}8\ 10^{-9}$ $CaCO_3 \rightleftarrows Ca^{2+} + CO_3^{2-}$

La solution de CaCO3 a une Conc molaire = $\frac{\text{Conc massique}}{\text{Masse Molaire}}$

$C = \frac{1}{70} = 0{,}014\,mol.L^{-1}$

Le produit conique pi $= [Ca^{2+}] \times [CO_3^{2-}]$

$= 0{,}014 \times 0{,}014$

$= 1{,}96\ 10^{-4}$

Je compare pi et K_s.

pi > K_s $1{,}96\ 10^{-4} > 2{,}8\ 10^{-9}$

⇒ Le carbonate de Calcium précipite.

Chapitre 7 : Oxydoréduction

15. a) Un oxydant est un corps chimisue capable de capter des électrons.
Un réducteur est un corps chimique capable de céder des électrons.

b)

I_2	I–	0,62 V	Oxydant I_2
Cu^{2+}	Cu	0,34 V	Réducteur Cu

c) $I_2 + Cu \rightarrow Cu^{2+} + 2I^-$

d) Le verre de montre est utilisé pour isoler l'iode I_2 du plateau en cuivre Cu de la balance car il y a oxydation du cuivre en Cu^{2+}.

$Cu \rightarrow Cu^{2+} + 2e^-$

16. *a) n.o. de N.*

$NH3$	$\boxed{no = -III}$	$no\ N + 3\ no\ H = 0$	$no\ N + III = 0$	$no = -III$
NO	$\boxed{no = +II}$	$no\ N + no\ O = 0$	$no\ N + (-II) = 0$	$no = +II$
NO_2	$\boxed{no = +IV}$	$no\ N + 2no\ O = 0$	$no\ N + (-IV) = 0$	$no = +IV$
N_2	$\boxed{no = O}$			

b) no de S

$S_2O_3^{2-}$

$2\,no\,S + 3\,no\,O = -II$

$2\,no\,S + (-VI) = -II$

$2\,no\,S = -II + VI$

$no\,S = \frac{IV}{2} = II$

$\boxed{no\ S = II}$

SO_2

$no\,S + 2\,no\,O = 0$

$no\,S + (-IV) = 0$

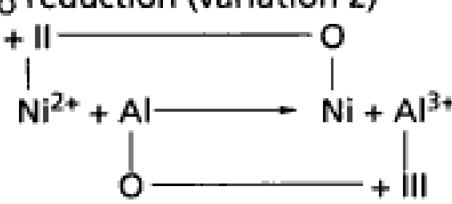
$no\,S = +IV$

$\boxed{no\ S = +IV}$

17. *a)* $Ni^{2+} + Al \rightarrow Ni + Al^{3+}$

$Ni^{2+} \rightarrow no\ Ni = +II$ $Al\ \ no\ Al = 0$

$Ni \rightarrow no\ Ni = 0$ $Al^{3+}\ \ no\ Al = +III$



Équation bilan : $3\,ni^{2+} + 2\,Al \rightarrow 3\,ni + 2\,Al^{3+}$

b) Ni^{2+}/Ni et Al^{3+}/Al ou Ni^{2+}/Ni et Al^{3+}/Al

Chimie organique

CHAPITRE 1

Analyse organique, squelette carboné

Les éléments constitutifs des molécules organiques sont, par ordre de fréquence décroissant :

- les quatre éléments C, H, O, N (C est toujours présent) ;
- des non-métaux comme Cl, Br, I, S, P, As, etc. ;
- des métaux comme Na, Li, Mg, Zn, Cd, Pb, Sn, etc.

Le squelette carboné

Le carbone est un élément chimique :

- de représentation symbolique : ${}^{12}_{6}C$;
- de structure électronique : K^2L^4 ;
- de schéma de Lewis $\cdot\dot{\underset{\cdot}{C}}\cdot$, quatre électrons sur la couche externe : le carbone est tétravalent.

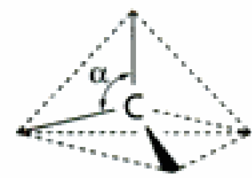
Il existe plusieurs possibilités de liaison : carbone saturé, carbone doublement lié, carbone triplement lié.

Décrire la géométrie de l'atome de carbone. Préciser la possibilité de rotation des liaisons simples et la rigidité des liaisons doubles et triples

Carbone saturé

Quatre liaisons simples (une liaison simple est appelée « sigma »).

Exemple : CH_4 orientation tétraédrique.



$\alpha = 109°28.$

La liaison simple permet la possibilité de rotation autour de la liaison carbone-carbone.

Carbone doublement lié

Une liaison double se compose d'une liaison sigma, constituant l'axe de liaison, et d'une liaison p composée de deux électrons plus éloignés se trouvant de part et d'autre de la liaison.

Exemple : C_2H_4 orientation coplanaire.

$\alpha = 120°$.

La présence de la liaison π empêche la libre rotation autour de l'axe carbone-carbone.

Carbone triplement lié

Une liaison triple se compose d'une liaison σ et de deux liaisons π.
Exemple : HCN orientation colinéaire.

$\alpha = 120°$.

Écrire toutes les formules développées

Le squelette carboné est formé de l'ensemble des atomes de carbone liés entre eux sans interruption. On représente ces liaisons interatomiques par des tirets.

Squelette hydrocarboné

Il est formé de l'ensemble des atomes de carbone et d'hydrogène, il peut comporter d'autres atomes : les hétéroatomes.
Dans ce squelette hydrocarboné, on peut distinguer un groupement fonctionnel et un reste hydrocarboné, généralement appelé « radical ».

Formule brute

Elle répertorie les différents éléments qui composent la molécule.
Exemple : C_2H_6O CH_2O

Formule développée

C'est une projection de la structure. Dans la formule développée plane, tous les atomes ainsi que toutes les liaisons sont mentionnés.

Formule semi-développée

Dans cette formule, les liaisons entre carbone et hydrogène ne sont pas représentées. Seules sont représentées les liaisons carbone-carbone.
$CH_3—CH_2OH$
HCHO

Analyse élémentaire

Analyse qualitative

Elle permet de mettre en évidence les éléments constitutifs carbone et hydrogène par des réactions de combustion.

Analyse élémentaire quantitative

Elle a pour but de déterminer la composition centésimale.
La composition centésimale est la proportion exprimée en pourcentage de chacun des éléments qui la constituent.
La masse molaire est la donnée fondamentale.

À partir des résultats d'une analyse quantitative, déterminer la composition centésimale d'une molécule organique et établir sa formule

Exemple : un hydrocarbure possède la formule centésimale suivante :
C 60 % ; H 13,3 % ; O 26,7 %.
La masse molaire est égale à 60 g/moL. Déterminer la formule brute :
$C_x + H_y + O_z = 60$ $M_c = 12$ g.moL^{-1} $M_H = 1$ g.moL^{-1} $M_O = 16$ g.moL^{-1}
C : 60 %. 60 % représentent 60 g dans 100 g, donc la masse de C pour 60 g est égale à 60 × 60/100.
m = 36 g x = 36/12 = 3 ⇒ C3

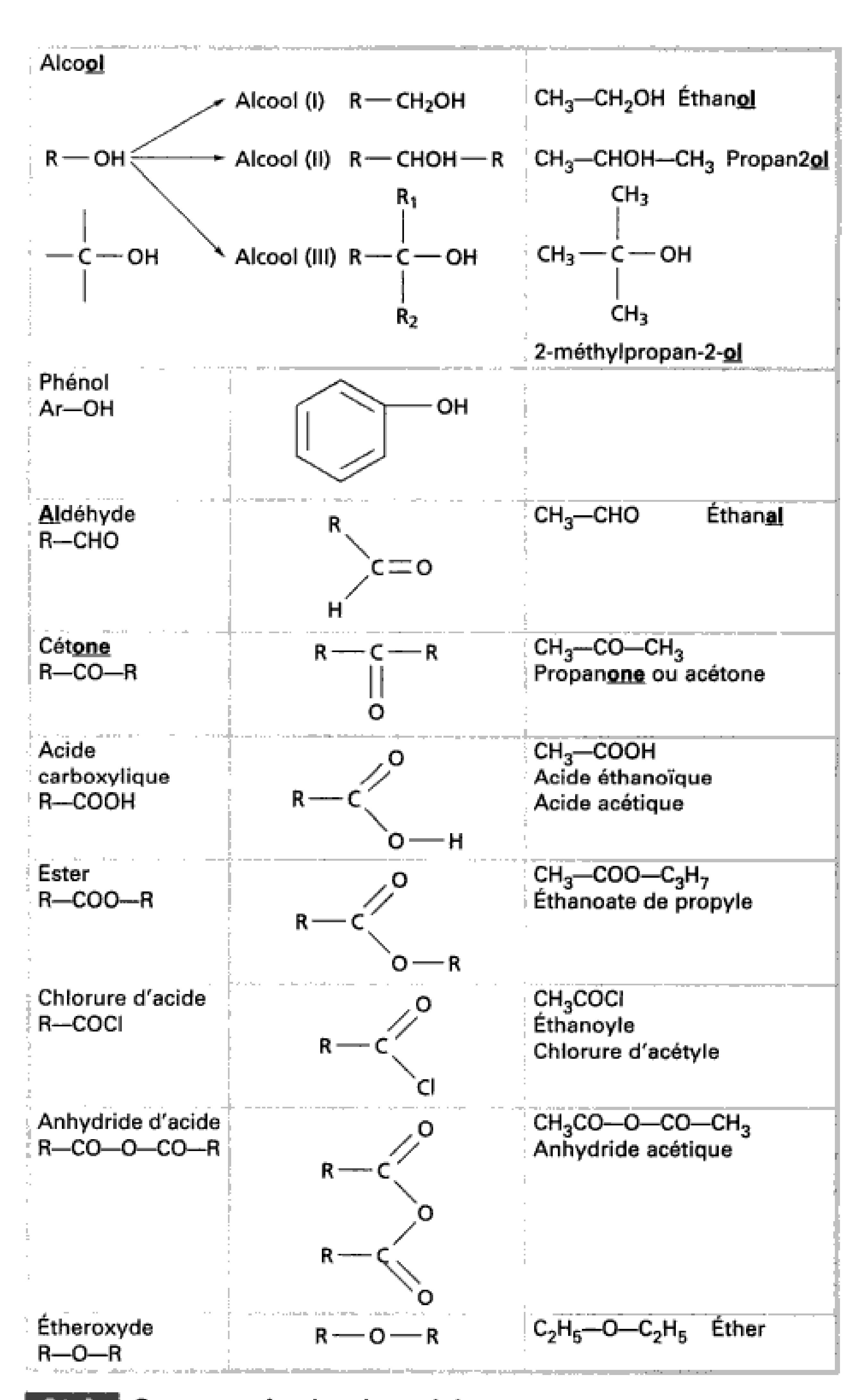
Même calcul pour H et O :
H 13,3 % y = 13,3 × 60/100 y = 8
O 26,7 % z = 26,7 × 60/16 × 100 z = 1
Formule brute : C_3H_8O

Groupements fonctionnels oxygénés et azotés

Se reporter aux Tableau 1, 2 et 3.

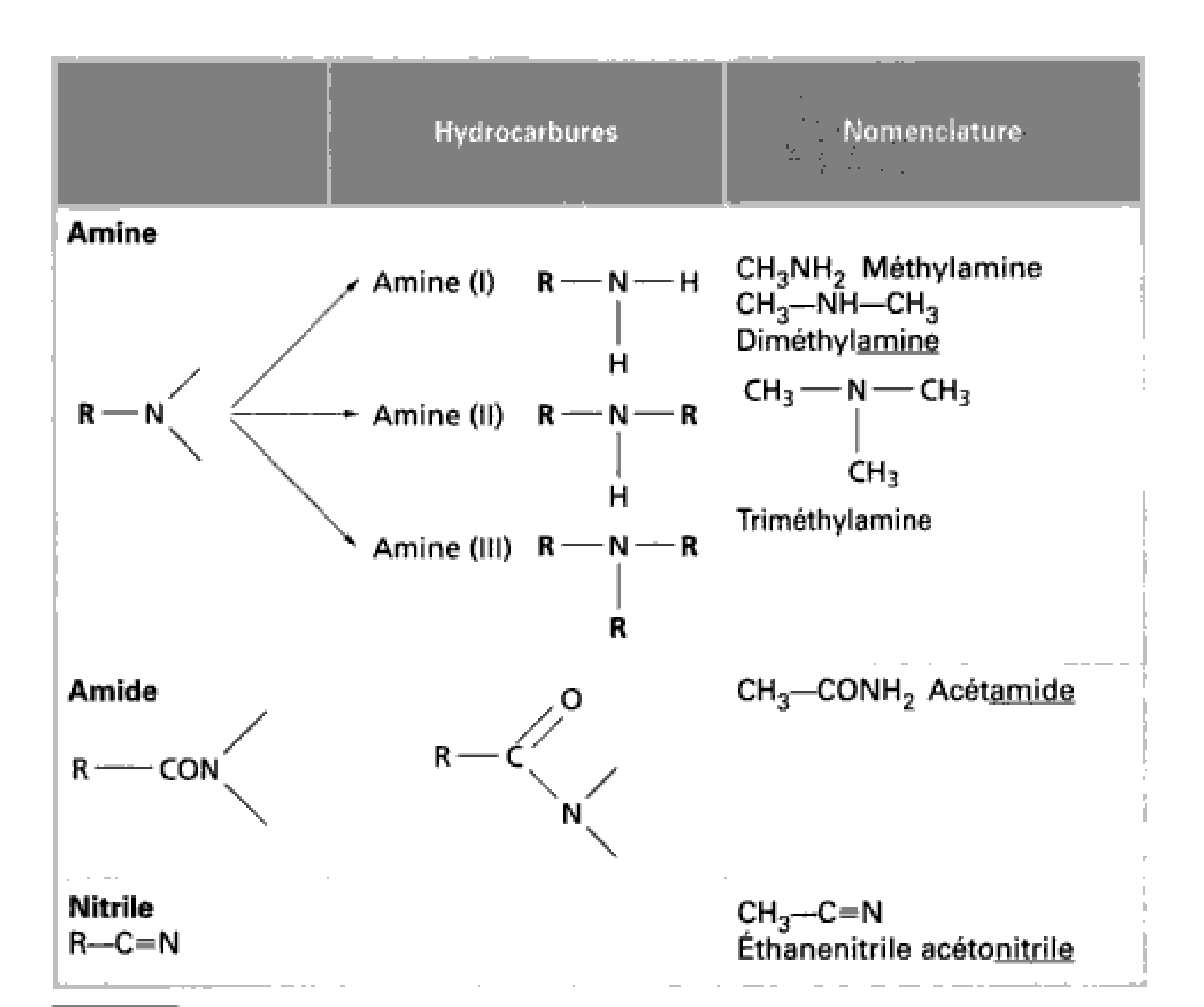
	Hydrocarbures	Nomenclature
Saturés Alc**ane** : C_nH_{2n+2}	—C—C— (liaison simple)	C_2H_6 Éth**ane**
Insaturés Alc**ène** : C_nH_{2n}	C=C	C_2H_4 Éth**ène** ou éthylène
Alc**yne** : C_nH_{2n-2}	—C≡C—	C_2H_2 Éth**yne** ou acétylène
Benzénique Arène	(cycle benzénique)	C_6H_6 Benzène

Tab. 1. **Structures et groupements fonctionnels.**



Alcool; R—OH; —C—OH	Alcool (I) R—CH_2OH	CH_3—CH_2OH Éthanol
	Alcool (II) R—CHOH—R	CH_3—CHOH—CH_3 Propan2ol
	Alcool (III) $R—C(R_1)(R_2)—OH$	$(CH_3)_3C—OH$ 2-méthylpropan-2-ol
Phénol Ar—OH	C_6H_5—OH	
Aldéhyde R—CHO	R(H)C=O	CH_3—CHO Éthanal
Cétone R—CO—R	R—C(=O)—R	CH_3—CO—CH_3 Propanone ou acétone
Acide carboxylique R—COOH	R—C(=O)—O—H	CH_3—COOH Acide éthanoïque Acide acétique
Ester R—COO—R	R—C(=O)—O—R	CH_3—COO—C_3H_7 Éthanoate de propyle
Chlorure d'acide R—COCl	R—C(=O)—Cl	CH_3COCl Éthanoyle Chlorure d'acétyle
Anhydride d'acide R—CO—O—CO—R	R—C(=O)—O—C(=O)—R	CH_3CO—O—CO—CH_3 Anhydride acétique
Étheroxyde R—O—R	R—O—R	C_2H_5—O—C_2H_5 Éther

Tab. 2. **Groupements fonctionnels oxygénés.**



	Hydrocarbures	Nomenclature
Amine R—N<	Amine (I) R—NH—H; Amine (II) R—NH—R; Amine (III) R—N(R)—R	CH_3NH_2 Méthylamine; CH_3—NH—CH_3 Diméthylamine; CH_3—N(CH_3)—CH_3 Triméthylamine
Amide R—CON<	R—C(=O)—N<	CH_3—$CONH_2$ Acétamide
Nitrile R—C≡N		CH_3—C≡N Éthanenitrile acétonitrile

Tab. 3. **Groupements fonctionnels azotés.**

CHAPITRE 2

Isomérie

On désigne sous le nom d'« isomères » des corps qui possèdent la même formule brute mais des arrangements différents.

Isomérie plane

On distingue : l'isomérie de position et l'isomérie de constitution.

Isomérie de position

Les isomères ont la même formule brute.

Ils appartiennent à la même fonction.

Ils se différencient par la chaîne : *isomérie de squelette.*

Chaîne linéaire-chaîne ramifiée.

Pentane :

C_5H_{12}

$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$

2-méthylbutane :

$CH_3—CH(CH_3)—CH_2—CH_3$

2,2-diméthylpropane :

$CH_3—C(CH_3)_2—CH_3$

Ils se différencient par la *position de la double liaison ou par la position de la fonction.*

C_4H_8 $CH_3—CH=CH—CH_3$ But-2-ène

$CH_2=CH—CH_2—CH_3$ But-1-ène

$C_4H_{10}O$

$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2OH$ Butan-1-ol

$CH_3—CHOH—CH_2—CH_3$ Butan-2-ol

En règle générale, ils sont caractérisés par :

- une analogie des propriétés chimiques ;
- des propriétés physiques différentes.

Isomérie de constitution ou de fonction

Les isomères ont la même formule brute.

Ils n'appartiennent pas à la même fonction.

Les propriétés physiques et les propriétés chimiques sont différentes.

$C_4H_{10}O$

$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2OH$ Alcool I : butanol

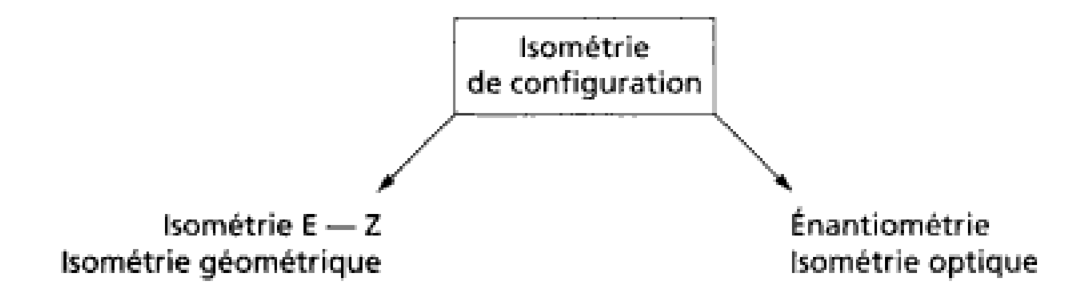
$C_2H_5—O—C_2H_5$ Éther

Parfois, deux isomères de constitution peuvent se transformer réversiblement l'un en l'autre. Ils sont dits « tautomères ».

Isomérie spatiale ou stérique (stéréo-isomérie)

Cette isomérie tient à la répartition des atomes dans l'espace.

Même formule brute, même formule semi-développée.



Isomérie E-Z

La liaison π empêche la libre rotation de la liaison à laquelle elle est associée pour constituer la double liaison. La rigidité de la double liaison implique l'existence d'isomères :

- E lorsque les substituants prioritaires sont de part et d'autre de la double liaison ;
- Z lorsque les substituants prioritaires sont du même côté par rapport à la double liaison.

Exemple : but-2-ène

$CH_3—CH=CH—CH_3$

CH_3 CH_3 / C=C / H H CH_3 H / C=C / H CH_3

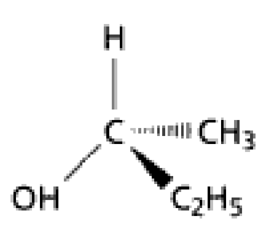
Z but-2-ène   E but-2-ène

Les formes E et Z qui ne sont pas images l'une de l'autre dans un miroir sont des diastéréoisomères.

Représentation spatiale en chimie

Représentation conventionnelle :

- pour les liaisons dans le plan : ---------
- pour les liaisons en avant : ▬
- pour les liaisons en arrière : ┈┈┈



Définition du carbone asymétrique. Représentation du C asymétrique

Un carbone asymétrique est un carbone tétraédrique qui porte quatre atomes ou groupes d'atomes différents. Il constitue un centre de chiralité.

La chiralité est la propriété d'un objet qui n'est pas superposable à son image dans un miroir. Exemple typique : les mains. Dans le cas des molécules organiques, cette dissymétrie entraîne une activité optique.

Exemple : l'acide lactique : $CH_3—CHOH—COOH$

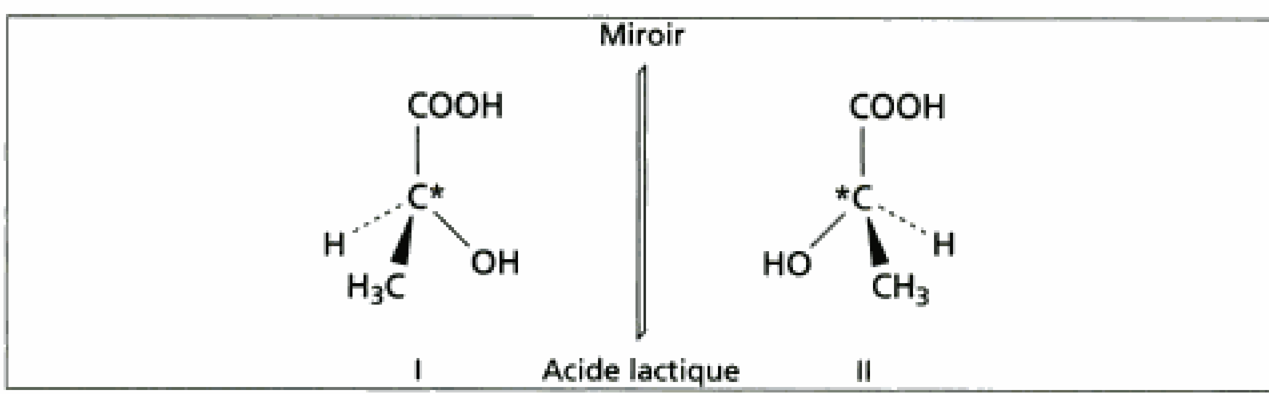
COOH
C*
H
OH
H_3C

Représentation du carbone asymétrique

Énantiomères

On appelle « énantiomères » deux stéréo-isomères de configuration dont les configurations sont images l'une de l'autre dans un miroir plan. Elles sont symétriques par rapport au plan mais non superposables.

Fig. 1. Représentation des énantiomères de l'acide lactique.



Les molécules chirales possèdent un pouvoir rotatoire, elles dévient le plan de polarisation de la lumière polarisée d'un angle alpha α soit à droite (dextrogyre), soit à gauche (lévogyre).

En résumé

à un carbone asymétrique correspondent deux énantiomères :
- un énantiomère dextrogyre (+)
- un énantiomère lévogyre (-)

CHAPITRE 3

Alcanes

Les alcanes se rencontrent dans les pétroles et dans les gaz naturels.

Définition, formule générale

Écrire les formules développées d'une chaîne hydrocarbonée saturée

Les alcanes sont des hydrocarbures (formés uniquement de carbone et d'hydrogène) de formule générale C_nH_{2n+2}.

Ils appartiennent à la série aliphatique, c'est-à-dire que le squelette carboné ne comporte pas d'enchaînement cyclique.

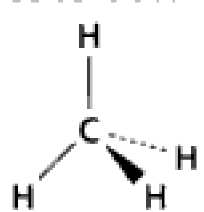
Ils sont saturés car leur structure ne présente que des liaisons simples.

Structure

Exemple : CH_4

Les liaisons carbone hydrogène sont des liaisons fortes.

Ce sont des liaisons σ.



APPLICATIONS PRATIQUES

■ ***Question***

1. **Écrire la formule brute des alcanes suivants : propane, butane, pentane, et la formule semi-développée du 2-méthylbutane.**

■ ***Réponse***

1. Formule brute : Propane C_3H_8 ; butane C_4H_{10}, Pentane C_5H_{12}
   Formule semi- développée : 2-méthylbutane $CH_3 - \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - CH_3$.

Nomenclature

Nommer les alcanes

La nomenclature des alcanes est fondamentale car elle sert de base à celle de l'ensemble des molécules aliphatiques.

Le nom est formé d'une racine qui indique le nombre d'atomes de carbone de la chaîne pour les alcanes normaux (n) ou celui de la chaîne linéaire la plus longue pour les alcanes ramifiés et d'un suffixe *ane*.

Les quatre premiers termes portent des noms usuels : méth*ane*, éth*ane*, prop*ane*, but*ane*.

Les suivants sont dénommés systématiquement : C_5, pent*ane* : C_6, hex*ane* : C_7, hept*ane* : C_8, oct*ane* : C_9, non*ane* : C_{10}, déc*ane*.

Le nom formé par la même racine (*méth*, *éth*, *prop*, etc.) et par le suffixe *yle* désigne un radical alkyle résultant de l'enlèvement d'un hydrogène :

Exemples : CH_4 méthane, $-CH_3$ méthyle.

Pour former le nom des alcanes ramifiés, le squelette de base est l'enchaînement linéaire le plus long, les autres chaînes constituant des ramifications alkyle.

La chaîne principale est numérotée de telle sorte que les chaînes latérales aient le plus petit indice possible puis l'alcane est dénommé en commençant par les chaînes latérales alkyles dans l'ordre alphabétique.

Exemple : 3-méthylhexane :

```
6       5       4       3
CH3 — CH2 — CH2 — CH — CH3
                    |
                  2 CH2
                    |
                  1 CH3
```

Dans le cas de substituants multiples, l'ensemble des indices sera choisi aussi bas que possible.

Exemple : 4-éthyl-3,6-diméthyloctane.

```
1       2       3      4      5       6      7       8
CH3 — CH2 — CH — CH — CH2 — CH — CH2 — CH3
              |      |             |
             CH3    CH2           CH3
                     |
                    CH3
```

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

1. Nommer les corps suivants a), b) et c) :

a) $CH_3 - (CH_2)_2 - CH_3$

b)

```
CH3 — CH2 — CH2 — CH — CH — CH3
                    |    |
                   CH2  CH3
                    |
                   CH3
```

c)

```
           CH3
           |
CH3 — CH — CH2 — CH — CH2 — CH3
                  |
                  CH3
```

■ ***Réponse***

1. a) Butane
   b) 3éthyl-2méthylhexane
   c) 2,4-diméthylhexane

Isomérie

Nommer les isomères d'alcane

Deux molécules sont isomères lorsqu'elles sont formées par les mêmes atomes en nombre identique (même formule brute).

Plusieurs formules développées peuvent correspondre à la même formule brute, il existe des isomères de chaîne à partir de C_4 et à partir de C_7 isomérie de chaîne et stéréo-isomérie liée à l'existence d'un carbone asymétrique.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ ***Question***

2. Donner les formules semi-développées et le nom des isomères correspondant à la formule brute suivante : C_5H_{12}.

■ ***Réponse***

2. Pentane

```
CH3 — CH2 — CH2 — CH2 — CH3
```

2 méthylbutane

```
CH3 — CH2 — CH — CH3
             |
             CH3
```

2,2 diméthylpropane

```
      CH3
      |
CH3 — CH — CH3
      |
      CH3
```

Propriétés physiques

Préciser l'évolution du point d'ébullition ou du point de fusion avec la masse molaire et la ramification de la chaîne

Les premiers termes sont gazeux de C_1 à C_4.

Les alcanes sont ensuite liquides de C_5 à C_{16}, puis solides à la température ordinaire.

Les alcanes dépourvus de polarités sont insolubles dans l'eau, miscibles à de nombreux solvants organiques et solvants des molécules organiques peu polaires.

La température d'ébullition des alcanes linéaires croît avec leur masse molaire moléculaire.

La ramification des chaînes abaisse le point d'ébullition pour une même condensation carbonée.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

3. À masse moléculaire égale, la température d'ébullition est d'autant plus basse que la molécule est ramifiée. Pour C_5H_{12}, la masse est égale à 72 g.moL^{-1}.

Retrouvez les trois températures d'ébullition pour chacun des isomères trouvés : Eb = 28 °C, Eb = 9,5 °C et Eb = 36 °C.

■ *Réponse*

3. Pentane $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$ **Eb = 36 °C**

2 méthylbutane $CH_3—CH(CH_3)—CH_2—CH_3$ **Eb = 28 °C**

2,2 diméthylpropane $CH_3—C(CH_3)_2—CH_3$ (imprimé : CH_3 au-dessus, $CH_3—CH—CH_3$, CH_3 au-dessous) **Eb = 9,5 °C**

Propriétés chimiques

Les alcanes sont peu réactifs.

Écrire les équations de substitution d'un alcane par le chlore

Les réactions de substitution des alcanes sont presque exclusivement radicalaires.

La réaction se déroule en trois étapes :

- *phase d'initiation* :
  $Cl_2 \rightarrow Cl^{\cdot} + Cl^{\cdot}$
- *phase de propagation* : l'alcane est attaqué par un radical libre qui arrache un atome d'hydrogène.
  $CH_4 + Cl^{\circ} \rightarrow CH_3^{\circ} + HCl$
  Il se transforme lui-même en radical libre CH_3.
  Ce radical libre attaque le réactif électrophile en donnant le produit de substitution et en formant un nouveau radical libre, c'est une réaction en chaîne.
  $CH_3^{\circ} + Cl_2 \rightarrow CH_3Cl + Cl^{\circ}$
  La réaction est en chaîne puisque la combinaison d'un Cl° entraîne l'apparition d'un autre Cl°.
- *phase d'arrêt* : la réaction s'arrête lorsque tous les hydrogènes sont substitués.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ ***Questions***

4. Écrire les équations de substitution du méthane par le chlore.

5. Écrire l'équation bilan de substitution du méthane par le chlore.

■ ***Réponses ?***

4. $CH_4 + Cl_2 \rightarrow CH_3\,Cl + HCl$

$CH_3\,Cl + Cl_2 \rightarrow CH_2\,Cl_2 + HCl$

$CH_2\,Cl_2 + Cl_2 \rightarrow CH\,Cl_3 + HCl$

$CH\,Cl_3 + Cl_2 \rightarrow C\,Cl_4 + HCl$

5. $CH_4 + 4Cl_2 \rightarrow C\,Cl_4 + 4HCl$

Écrire l'équation de combustion complète d'un alcane

Réaction d'oxydation brutale, les alcanes réagissent avec l'oxygène ou l'air en produisant du dioxyde de carbone CO_2 et de l'eau H_2O.

Exemple : du méthane brûle en présence de dioxygène, écrire l'équation bilan.

Équation : $CH_4 + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$ l'oxygène O, qui intervient deux fois dans le second membre, sera équilibré en dernier.

- Équilibrage du carbone :
  $CH_4 + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$
- Équilibrage de l'hydrogène :
  $CH_4 + O_2 \rightarrow CO_2 + 2\,H_2O$

• Équilibrage de l'oxygène :
Il y a, dans le second membre, 2 + 2 = 4O, ce qui correspond à $2O_2$.

$CH_4 + 2O_2 \rightarrow CO_2 + 2H_2O$ équation équilibrée

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

6. Écrire les équations de combustion avec les molécules de butane et de pentane.

7. Le propane est brûlé en présence d'oxygène :

a) écrire l'équation bilan de combustion ;

b) calculer le nombre de moles de CO_2 et le volume dégagé de CO_2 par un volume de 48 litres de propane ;

c) calculer la masse d'eau formée.

(Données : V_M = 24 l.moL^{-1} ; MH = 1 g.moL^{-1} ; Mo = 16 g.moL^{-1}.)

Réponses

6. $C_4H_{10} + 13/2O_2 \rightarrow 4CO_2 + 5H_2O$

$C_5H_{12} + 8O_2 \rightarrow 5CO_2 + 6H_2O$

7. a) $C_3H_8 + 5O_2 \rightarrow 3CO_2 + 4H_2O$

❶ ❺ ❸ ❹ → coeff. stoechirométriques

b) $n = \frac{V}{V_M}$ pour le gaz, $n_{CO_2} = \frac{V_{CO_2}}{V_M}$.

Il faut tout d'abord calculer le nombre de mol de C_3H_8 :

$n = \frac{48 \text{ litres (texte)}}{24 \text{ litres (texte)}}$

$n_{C_3H_8} = 2$ mol

Selon les coefficients pour 1 mole de $C_3H_8 \rightarrow 3$ moles CO_2.

Pour 2 moles de C_3H_8, $n_{CO_2} = 2 \times 3 = 6$ moles

$n = \frac{V}{V_M} \Rightarrow V_{CO_2} = 6 \times 24 = 144$ litres

c) Masse d'eau formée

$M_{H_2O} = 2M_H + M_O = 18\,g \cdot mol^{-1}$

$n = \frac{m}{M} \Rightarrow m = n \times M$

Selon les coefficients, pour 1 mole de $C_3H_8 \rightarrow 4$ moles d'H_2O donc pour 2 moles de $C_3H_8 \rightarrow 4 \times 2 = 8$ moles d'H_2O.

m = 8 × 18 = 144 g.

CHAPITRE 4

Alcènes

On ne les trouve pas dans la nature. Le plus anciennement connu est l'éthylène, ses nombreuses réactions d'addition le placent au centre de la fabrication de produits.

Définition, formule générale

Les alcènes, encore appelés « carbures éthyléniques » ou « oléfines », sont des hydrocarbures de formule générale C_nH_{2n}. Ils comportent une insaturation, c'est-à-dire que deux carbones adjacents échangent entre eux deux liaisons et ne sont reliés chacun qu'à deux autres atomes.

Exemple :

120°

Liaison π
Liaison σ

Le carbone doublement lié implique une disposition plane et rigide de ces atomes.

L'existence d'un doublet d'électron π susceptible de se délocaliser entraîne la réactivité de la double liaison.

Nomenclature

La nomenclature des alcènes dérive de celle des alcanes de squelette identique. La racine est la même : le suffixe *ène* remplace le suffixe *ane*. La chaîne principale est la chaîne la plus longue qui contient la double liaison et la position de celle-ci est indiquée par le numéro de l'atome de carbone.

Exemple : 2-éthylpentène.

$$\overset{5}{CH_3}-\overset{4}{CH_2}-\overset{3}{CH_2}-\overset{2}{C}(CH_2CH_3)=\overset{1}{CH_2}$$

Isomérie

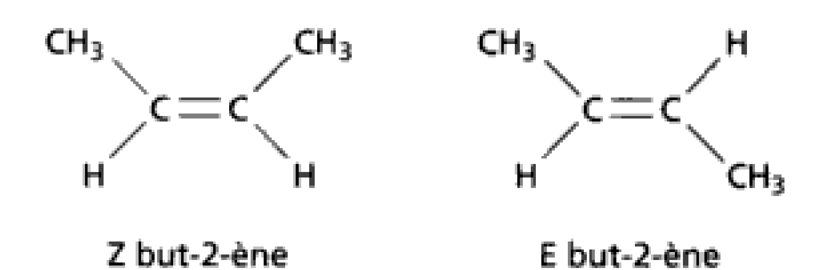
Écrire les isomères d'un alcène déterminé

Les alcènes présentent différents types d'isomérie :

- une isomérie de structure ou isomérie de position caractérisée par la place de la double liaison dans la chaîne ;
- une stéréo-isomérie géométrique résultant de la rigidité du squelette.

Exemple : but-2-ène.

$$CH_3 - CH = CH - CH_3$$



Z but-2-ène E but-2-ène

- une isomérie optique si l'un des substituants est chiral-.

$$C_2H_5 - \overset{\overset{\large CH_3}{|}}{\underset{\underset{\large H}{|}}{C^*}} - CH = CH_2$$

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

8. Indiquer pour l'hexène des isomères : de position, E et Z et des isomères optiques.

■ *Réponse*

8. Isomère de l'hexène C_6H_{12}

Isomère de position : hex(1)ène $CH_2 = CH - CH_2 - CH_2 - CH_2 - CH_3$

hex2-ène $CH_3 - CH = CH - CH_2 - CH_2 - CH_3$

Double liaison : hex3-ène $CH_3 - CH_2 - CH = CH - CH_2 - CH_3$

Ramifiée :

$$CH_2 = \overset{\overset{\large CH_3}{|}}{C} - CH_2 - CH_2 - CH_3$$ 2 méthylpentène

$$CH_2 = CH - \underset{\underset{\large CH_3}{|}}{CH} - CH_2 - CH_3$$ 3 méthylpentène

$CH_2=CH-CH_2-CH(CH_3)-CH_3$ 4 méthylpentène

$CH_2=CH-C(CH_3)_2-CH_3$ 3,3 diméthylbutène

$CH_2=C(CH_3)-CH(CH_3)-CH_3$ 2,3 diméthylbutène

$CH_3-C(CH_3)=CH-CH_2-CH_3$ 2 méthylpent2-ène

$CH_3-CH=CH-CH(CH_3)-CH_3$ 4 méthylpent2-ène

$CH_3-C(CH_3)=C(CH_3)-CH_3$ 2,3 diméthylbut2-ène

Isomérie E et Z pour hex2-ène, hex3ène, 4 méthylpent2-ène.

Isomérie optique pour celui qui possède un carbone asymétrique

3 méthylpentène $CH_2=CH-C^*H(CH_3)-CH_2-CH_3$

Propriétés physiques

Les alcènes sont des gaz de C_2 à C_4, des liquides à partir de C_5, des solides au-dessus de C_{12}. Leurs points d'ébullition sont voisins de ceux des alcanes. Ils sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solutions organiques.

Propriétés chimiques

La réactivité chimique des alcènes est caractérisée par la présence, au niveau du couple d'atomes doublement liés, d'une importante densité électronique et d'une polarisation de la liaison π.

La délocalisation des électrons permet la polarisation de la liaison.

Exemple :

$$>\overset{\ominus}{C}-\overset{\oplus}{C}< \rightleftharpoons >C=C< \qquad >C=C< \rightleftharpoons >\overset{\oplus}{C}-\overset{\ominus}{C}<$$

Réactivité élevée impliquant en général des mécanismes ioniques.

Écrire les réactions d'addition

Réactions d'addition : schéma général.

$$>C=C< + A-B \longrightarrow >C(A)-C(B)<$$

▸ Avec H_2

Le dihydrogène s'additionne sur la double liaison des alcènes en présence de catalyseurs comme le platine, le palladium et le nickel de Raney.

$$R-CH=CH_2 + H_2 \longrightarrow R-CH_2-CH_3$$

▸ Avec les halogènes X_2 (Cl_2, Br_2, I_2)

Le chlore Cl_2, le brome Br_2 et l'iode I_2 s'additionnent sur les alcènes.

$$CH_3-CH_2-CH=CH-CH_3 + Br_2 \longrightarrow CH_3-CH_2-CHBr-CHBr-CH_3$$

Pent-2-ène + dibrome 2,3-dibromopentane

> Règle de Markovnikov : dans l'addition d'un composé dissymétrique de type HY sur un alcène dissymétrique, l'hydrogène se porte de façon prépondérante sur le carbone le plus hydrogéné, c'est-à-dire le carbone le moins substitué.

▸ Avec les hydracides halogénés HX

$$C_2H_5-CH(CH_3)-CH=CH_2 + HCl \longrightarrow C_2H_5-CH(CH_3)-CH_2-CH_2Cl \quad \text{ou} \quad C_2H_5-CH(CH_3)-CHCl-CH_3$$

3-méthylpent-2-ène

Le 2-chloro-3-méthylpentane est majoritaire.

▸ **Avec l'eau**

$$CH_3-\underset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}=CH_2 + H_2O \begin{cases} \nearrow CH_3-\underset{\underset{H}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-CH_2OH \\ \searrow CH_3-\underset{\underset{OH}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-CH_3 \end{cases}$$

2-méthylprop-1-ène 2-méthylpropan-2-ol

Le 2-méthylpropan-2-ol se forme de façon majoritaire.

Écrire l'équation de la coupure oxydante

Réactions d'oxydation :

- avec un *oxydant doux* comme un peracide (acide perbenzoïque), il se forme un *époxyde* ;
- avec un *oxydant fort* en solution concentrée et à chaud, comme le permanganate de potassium ($KMnO_4$), il y a *coupure de la chaîne* et formation d'aldéhyde et de cétone.

$$R-\underset{\underset{H}{|}}{C}=C\begin{matrix}R_2\\R_1\end{matrix} \longrightarrow R-C\begin{matrix}\!\!=O\\H\end{matrix} + \begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}C=O$$

Aldéhyde Cétone

Écrire l'équation de combustion

La combustion est une oxydation totale. Il y a formation d'eau et de dioxyde de carbone.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

9. Écrire l'équation de combustion du propène et du pent-2-ène.

■ *Réponse*

9. Combustion

Propène : $C_3H_6 + \frac{9}{2}O_2 \rightarrow 3CO_2 + 3H_2O$

Pent-2-ène : $C_5H_{10} + \frac{15}{2}O_2 \rightarrow 5CO_2 + 5H_2O$

Écrire l'équation de formation du polyéthylène et du chlorure de polyvinyle

Le polymère est obtenu par addition, les unes aux autres, d'un grand nombre de molécules identiques appelées « monomères ».

Monomère	Polymère
$H_2C{=}CH_2$	$\left(-CH_2-CH_2-\right)_n$
Éthylène	Polyéthylène (PE)
$H_2C{=}CHCl$	$\left(-CH_2-CHCl-\right)_n$
Chlorure de vinyle	Polychlorure de vinyle (PVC)

CHAPITRE 5

Alcynes

Définition, formule générale

Les hydrocarbures acétyléniques ou alcynes sont caractérisés par au moins une triple liaison.

Les monoacétyléniques ont pour formule générale C_nH_{2n-2}.

La triple liaison comporte une liaison solide σ et deux liaisons fragiles π.

Nomenclature

Les acétyléniques sont désignés par le nom du carbure saturé correspondant en remplaçant le suffixe *ane* par *yne*.

Le nom « acétylène » est utilisé pour le premier terme.

Propriétés physiques

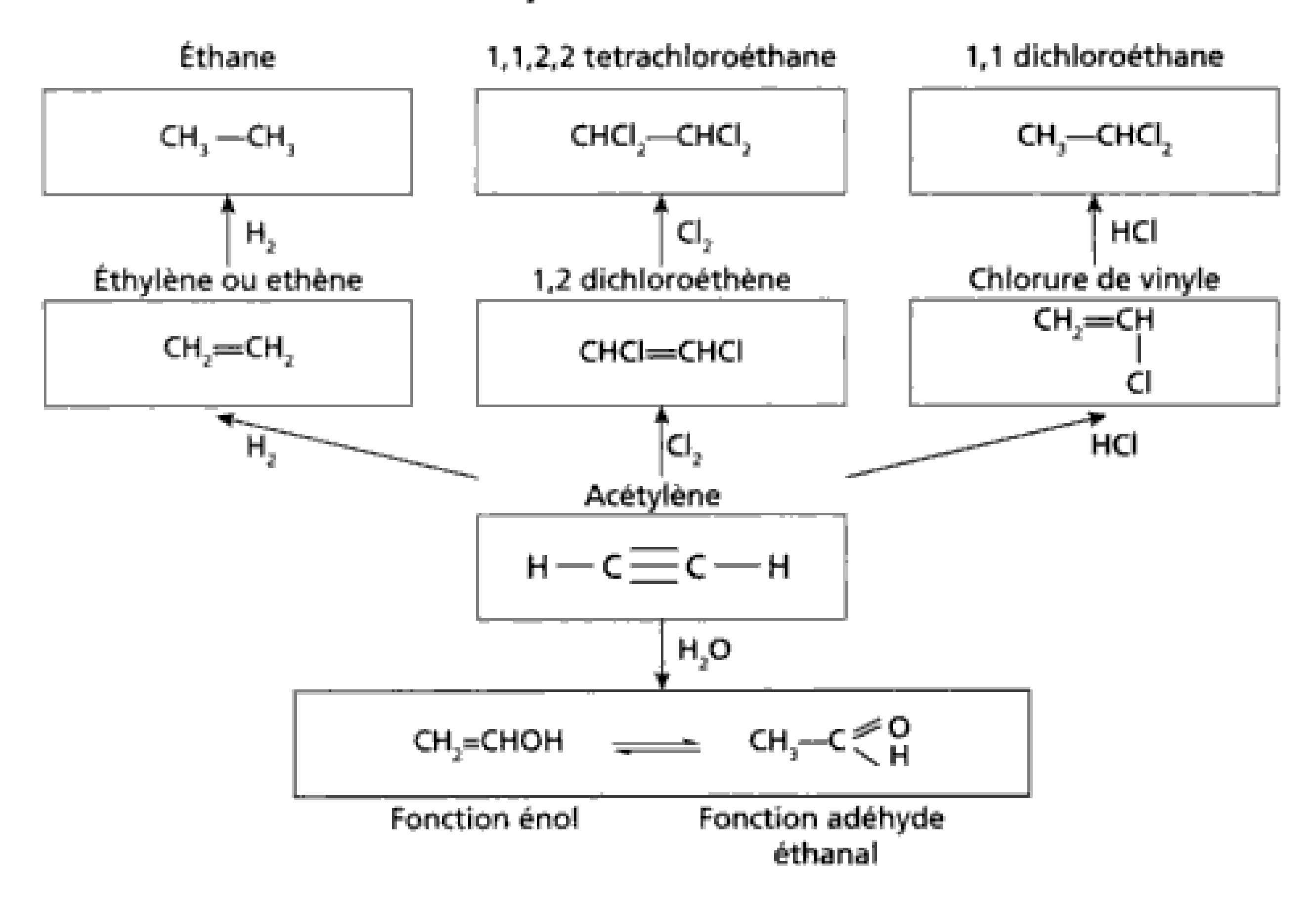
Ils sont gazeux jusqu'en C_4 puis liquides et solides. Ils sont insolubles dans l'eau et solubles dans de nombreux solvants organiques.

Propriétés chimiques

Écrire les réactions d'addition sur un alcyne en respectant la règle de Markovnikov pour les additions dissymétriques

- Avec H_2.
- Avec les halogènes X_2 (Cl_2, Br_2, I_2).
- Avec les hydracides.
- Avec la molécule d'eau.

Écrire à partir de l'acétylène H – C ≡ C – H toutes les réactions d'addition. Nommer les corps obtenus



Écrire l'équation de combustion de l'acétylène

La combustion des acétyléniques dégage beaucoup d'énergie d'où l'emploi de l'acétylène dans les chalumeaux oxyacétyléniques :

$$C_2H_2 + \frac{5}{2}O_2 \rightarrow 2CO_2 + H_2O$$

ou

$$2C_2H_2 + 5O_2 \rightarrow 4CO_2 + 2H_2O$$

CHAPITRE 6

Composés aromatiques, arènes

Définition

Ce sont des carbures cycliques dérivés du benzène C_6H_6.

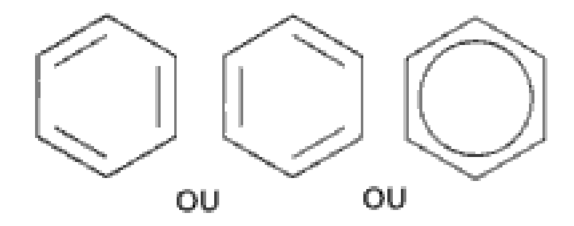
Structure

Écrire la molécule de benzène en faisant apparaître ses caractéristiques géométriques et les six électrons délocalisés

Chaque atome du cycle benzénique plan est entouré :

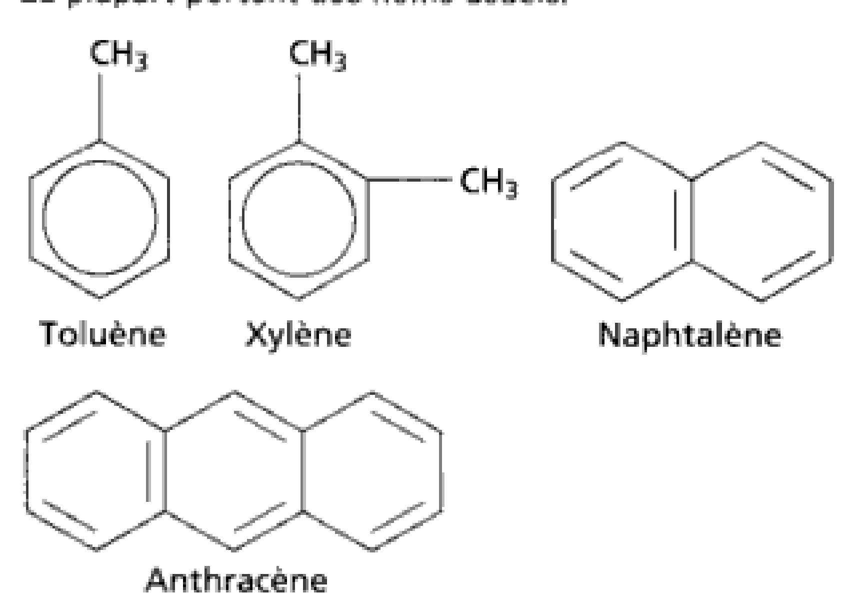
- de trois électrons impliqués dans les liaisons simples :
  - deux pour assurer les liaisons avec les carbones voisins ;
  - le troisième pour la liaison avec l'hydrogène ;
- d'un électron $\pi \rightarrow$ orbitale unique.

Modèle de Kékulé

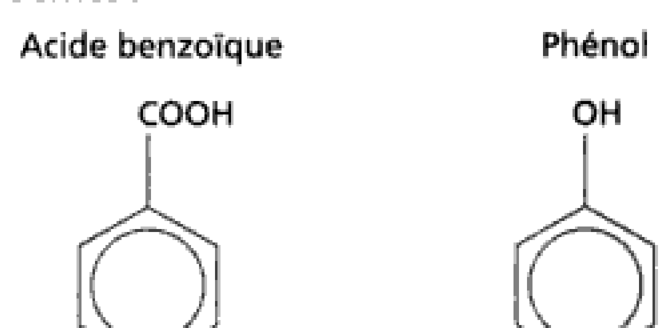


Nomenclature

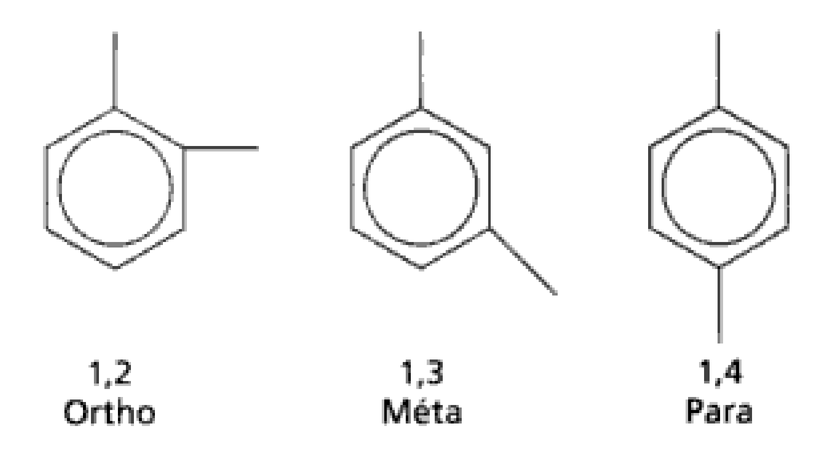
La plupart portent des noms usuels.



Dérives :



Isomérie



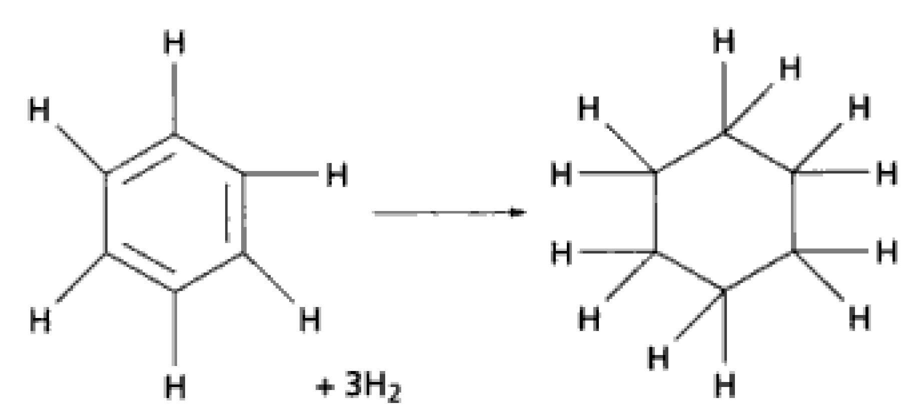
Propriétés chimiques

Écrire les réactions d'addition de l'hydrogène et du chlore sur le benzène

▸ **Hydrogénation**

Avec l'hydrogène en présence de catalyseur et à 200 °C, formation de cyclohexane.

$C_6H_6 + 3\ H_2 \rightarrow C_6H_{12}$.



▸ **Halogénation**

Avec le chlore, formation d'hexachlorocyclohexane.

$C_6H_6 + 3\ Cl_2 \rightarrow C_6H_6\ Cl_6$.

H H H H H H + $3Cl_2$ → H Cl Cl H H Cl Cl H H Cl Cl H

Écrire les équations de substitution du chlore ou du brome sur le benzène

$C_6H_5{-}H + Cl + Cl{-}Cl \rightarrow C_6H_5{-}Cl + HCl$

Benzène Chlorobenzène

Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis : $AlCl_3$.

La réaction se poursuit en *ortho* et en *para* :

Cl $Cl_2/AlCl_3$ Cl Cl Cl_2 Cl Cl Cl_2 Cl Cl Cl Cl

$Cl_2/AlCl_3$ Cl Cl Cl Cl Cl Cl

On obtient de l'hexachlorobenzène.

Écrire les équations de formation du nitrobenzène et du dinitrobenzène

NO_2 NO_2

$\xrightarrow{HNO_3}$ $\xrightarrow{HNO_3}$

NO_2

benzène nitrobenzène m. dinitrobenzène

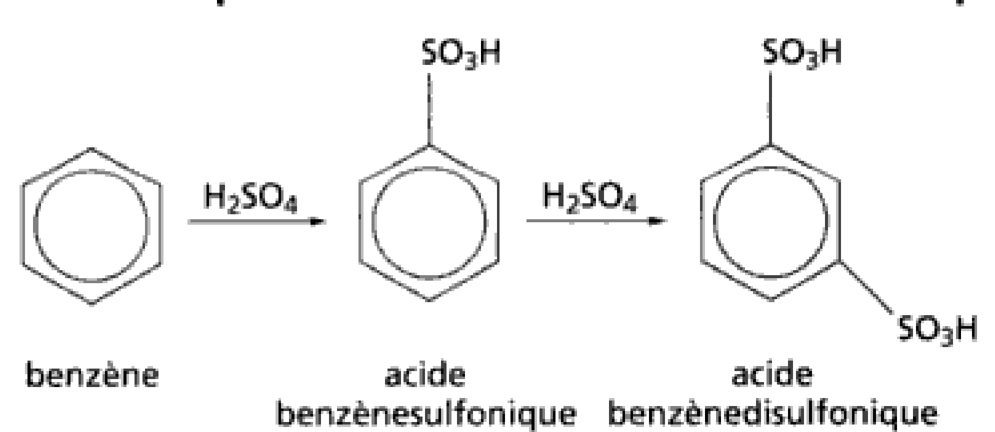
NO_2

$\xrightarrow{HNO_3}$

O_2N NO_2

1,3,5-trinitrobenzène

Écrire les équations de formation de l'acide sulfonique



SO_3H

$\xrightarrow{H_2SO_4 + P_2O_5}$

SO_3H SO_3H

acide
benzène-1,3,5-trisulfonique

CHAPITRE 7

Alcools

Très répandus dans la nature, les alcools se rencontrent à l'état libre dans les jus végétaux sucrés fermentés (éthanol) ou sous forme d'esters d'acides organiques.

Définition, structure

Le nom « alcool » désigne l'ensemble des composés dérivant d'un hydrocarbure par substitution sur un carbone *saturé* d'un hydrogène par un groupement hydroxyle OH.

```
   |
 — C — OH
   |
```

À partir de sa formule, reconnaître la classe d'un alcool, donner un nom à un alcool

On distingue trois classes d'alcool : on appelle « classe d'alcool » le degré de substitution du carbone saturé qui porte la fonction hydroxyle OH.

- $R{-}CH_2\,OH$ — alcool primaire (I)
- $R{-}CHOH{-}R_1$ — alcool secondaire (II)
- alcool tertiaire (III) :

```
        R
        |
  R1 —  C — OH
        |
        R2
```

R, R_1 et R_2 peuvent être semblables ou différents.

Nomenclature

La nomenclature officielle forme le nom de l'alcool en remplaçant le « e » final du nom de l'hydrocarbure dont il dérive par le suffixe *ol*.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ ***Question***

À partir de sa formule, reconnaître la classe de l'alcool et le nommer :

a) $CH_3{-}CH_2\,OH$;

b) $CH_3—CH_2—CHOH—CH_3$;
c) $CH_3—CH_2—CH_2—CH_2\,OH$;
d) $CH_3—CHOH—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$.

Réponses

a) Alcool I éthanol.

b) Alcool II butan-2-ol.

c) Alcool I butanol.

d) Alcoll II hexan-2-ol.

Propriétés physiques

De nombreux alcools sont liquides et solubles dans l'eau avec laquelle ils s'associent par des liaisons hydrogènes.

Nota : on appelle « liaison hydrogène » une liaison entre un atome d'hydrogène (lié par covalence à un atome électronégatif) et un atome fortement électronégatif possédant au moins un doublet non liant (*voir partie* « Liaisons chimiques »).

Ces liaisons hydrogènes permettent d'expliquer les températures d'ébullition anormalement élevées des alcools si on les rapporte aux masses moléculaires et la très grande viscosité des polyols.

Propriétés chimiques

Mettre en évidence pour chacune des propriétés chimiques les différences de réactivité entre les trois classes d'alcool

La polarisation des liaisons C—O et O—H et la présence de deux doublets libres sur l'oxygène expliquent la réactivité des alcools.

$$—C—O—H \qquad \overset{\delta^+}{—C}—\overset{\delta^-}{\ddot{O}}—\overset{\delta^+}{H} \qquad —C—O—H$$

▸ Rupture de la liaison O—H en milieu basique

Le caractère acide décroît des alcools primaires aux secondaires puis aux tertiaires.

- Formation d'alcoolate : les alcools possèdent un atome d'hydrogène acide dont l'élimination sous forme de protons H^+ peut être appréciée par son pK_a.
- Réaction d'estérification.

▸ Rupture de la liaison C—O en milieu acide

La rupture s'effectue plus facilement des alcools tertiaires aux alcools primaires.

En résumé :

Mobilité de OH en milieu acide :	Mobilité de H^+ en milieu basique :
III > II > I	I > II > III

Écrire l'équation de la réaction d'estérification et préciser ses caractéristiques

▸Réaction d'estérification due à la mobilité de H^+

$$\text{Acide} + \text{alcool} \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} \text{Ester} + \text{eau}$$

Sens 1 : estérification Sens 2 : hydrolyse

$$R-C(=O)-OH + R_1-OH \rightleftharpoons R-C(=O)-O-R_1 + H_2O$$

Exemple :

$$CH_3-C(=O)-OH + CH_3-CH_2-OH \rightleftharpoons CH_3-C(=O)-O-CH_2-CH_3 + H_2O$$

▸Caractéristiques

Elles sont :

- inversibles ou réversibles ;
- lentes ;
- athermiques.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

Quelle est l'équation d'estérification entre :

a) l'acide éthanoïque et le méthanol ;
b) l'acide butanoïque et le propanol ;
c) l'acide méthanoïque et l'éthanol.

■ *Réponses ?*

AC éthanoïque + méthanol ⇌ éthanoate de méthyle + eau.

$$CH_3COOH + CH_3OH \rightleftharpoons CH_3COOCH_3 + H_2O$$

H_2O

Ac butanoïque $CH_3-CH_2-CH_2-COOH$ ou $CH_3-(CH_2)_2-COOH$

Propanol $CH_3-CH_2-CH_2OH$

Acide butanoïque + propanol ⇌ butanoate de propyle + eau

$$CH_3-(CH_2)_2-COOH + CH_3-CH_2-CH_2OH \rightleftharpoons CH_3-(CH_2)_2-COOCH_2-CH_2-CH_3 + H_2O$$

H_2O

Acide méthanoïque HCOOH.

Éthanol CH_3-CH_2OH

Acide méthanoïque + éthanol $\rightleftharpoons$ méthanoate d'éthyle + eau

$$HCO(OH) + CH_3-CH_2O(H) \rightleftharpoons HCOOCH_2-CH_3 + H_2O$$

Écrire l'équation de la réaction d'acétalisation

Propriété due à la mobilité de H^+ avec les aldéhydes et les cétones, formation d'hémiacétal puis d'acétal.

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-R_1 + R_2OH \rightleftharpoons R-\underset{OH}{\overset{OR_2}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-R_1 + R_3OH \rightleftharpoons R-\underset{OR_3}{\overset{OR_2}{\underset{|}{\overset{|}{C}}}}-R_1 + H_2O.$$

Hémiacétal Acétal

Écrire l'équation de déshydratation intermoléculaire

Réaction due à la mobilité de O—H.

En présence d'acide sulfurique, les alcools se déshydratent pour former un étheroxyde.

Exemple : $CH_3-CH_2OH + CH_3-CH_2OH \xrightarrow[(H_2SO_4)]{H^+} CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3 + H_2O$

Écrire l'équation de déshydratation intramoléculaire

Réaction due à la mobilité de O—H.

À température élevée et en présence d'acide sulfurique, les alcools se déshydratent pour former un alcène.

Exemple : $CH_3-CH_2OH \xrightarrow[(H_2SO_4)]{H^+} CH_2 = CH_2 + H_2O$

Présenter les différents produits d'oxydation ménagée obtenus selon la classe de l'alcool

Oxydation ménagée : en présence d'oxydant (comme $KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$ en milieu acide), les alcools s'oxydent.

$$-\underset{|}{\overset{\overset{H}{|}}{C}}-OH \xrightarrow{\text{oxydant}} -\overset{|}{C}=O + H_2O$$

Les alcools I se transforment en aldéhydes qui, étant très oxydables, se transforment en acides.

$$CH_3-CH_2-OH \longrightarrow CH_3-CHO + H_2O$$

$$CH_3-CHO \longrightarrow CH_3-COOH$$

Les alcools II se transforment en cétones.

$CH_3-CHOH-CH_2-CH_3 \rightarrow CH_3-CO-CH_2-CH_3 + H_2O$

Les alcools III ne possédant pas d'hydrogène sur le carbone fonctionnel ne peuvent pas être oxydés.

Les alcools III se déshydratent en donnant un alcène qui subit ensuite les coupures oxydatives.

Définir un polyol et en donner des exemples

Les polyols comportent deux ou plusieurs fonctions alcool. Le nombre des groupements hydroxyles, leurs positions respectives et la classe des fonctions alcool (primaire, secondaire ou tertiaire) déterminent une grande variété de composés.

Exemples d'intérêt pharmaceutique :

- propane-1,2-diol ou propylène glycol ;
- propane-1,2,3-triol ou glycérol ;
- inositol ;
- sorbitol (hexaalcool en C_6) ;
- mannitol (hexaalcool en C_6).

CHAPITRE 8

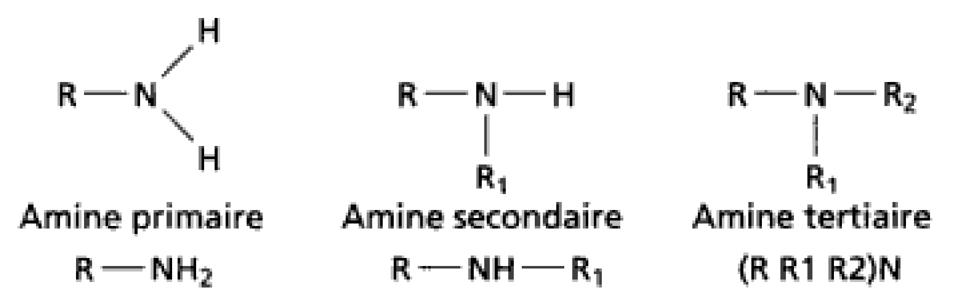
Amines

Les amines sont présentes dans diverses fermentations. Elles se retrouvent dans le règne végétal avec les alcaloïdes et dans certains médiateurs comme l'histamine, la dopamine, la noradrénaline, etc.

Définition, formule générale

Ce sont des molécules azotées préparées à partir de l'ammoniac : NH_3.

On distingue les amines primaires, secondaires et tertiaires selon le degré de substitution de l'azote :



Nomenclature

Deux nomenclatures permettent de nommer une amine.

Nomenclature officielle

Les amines primaires sont désignées par le nom de l'hydrocarbure correspondant, précédé du préfixe *amino* et de l'indication de la position du groupement $-NH_2$.

Exemples :

- aminométhane :

CH_3-NH_2

- 2-aminobutane :

$$CH_3-\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}}-CH_2-CH_3$$

Pour les amines secondaires et tertiaires, le terme *amino* est lui-même précédé du nom des restes carbonés substituant les atomes d'hydrogène du groupement fonctionnel. Cette substitution à l'azote est précisée par la lettre N.

Exemple : N, N-diméthyl-2-aminobutane (amine tertiaire) :

$$CH_3 - CH(N(CH_3)_2) - CH_2 - CH_3$$

Nomenclature usuelle

Les amines, quelle que soit leur classe, sont dénommées en énonçant le nom des restes carbonés suivi du nom « amine » :

$CH_3 - NH_2$	$CH_3 - NH - CH_3$	$CH_3 - N(CH_3) - CH_3$
Méthylamine	Diméthylamine	Triméthylamine

Préparation

Écrire l'équation de formation d'une amine (méthode d'Hofmann).

L'ammoniac réagit avec les dérivés halogénés.

- Amine primaire :

$$H_3N\!: + R - X \rightleftharpoons \left[H_2\overset{\oplus}{N}(H) - R \right] \overset{\ominus}{X} \longrightarrow R - \ddot{N}H_2 + HX$$

- Amine secondaire :

$$R - \ddot{N}H_2 + R - X \longrightarrow R - NH - R + HX$$

- Amine tertiaire :

$$R - \ddot{N}H - R + R - X \longrightarrow R - \ddot{N}(R) - R + HX$$

- Sels d'ammonium quaternaire :

$$R - \ddot{N}(R) - R + R - X \longrightarrow \left[R - \overset{\oplus}{N}(R)(R) - R \right] \overset{\ominus}{X}$$

Cette réaction conduit à un mélange d'amines et de sels d'ammonium quaternaire.

Propriétés chimiques

Inventorier les réactions qui montrent le caractère basique des amines

La présence d'un doublet électronique libre sur l'atome d'azote confère aux amines un caractère basique. C'est une propriété commune aux trois classes d'amine.

▸ Équation de dissociation dans l'eau

En présence d'eau, l'équation bilan donne :

$$(RR_1R_2)\,N + H{-}OH \rightleftharpoons (RR_1R_2)N^+H + OH^-$$

La constante d'équilibre K_b est liée à la constante d'acidité K_a.

▸ Réactions sur les indicateurs colorés

Les amines réagissent sur les indicateurs colorés.

Exemple : phénolphtaléine : zone de virage 8,2 10.

▸ Formation de sels

Les acides forts donnent des sels d'ammonium solides cristallisés, solubles dans l'eau : chlorhydrate, sulfate.

D'autres sels, insolubles (picrate, perchlorate), permettent d'isoler les amines.

Écrire l'équation de la réaction entre une amine et un groupement acyle

Formation d'amide en présence d'un chlorure d'acide.

$$R{-}C(=O){-}Cl + CH_3{-}NH_2 \longrightarrow R{-}C(=O){-}NH{-}CH_3 + HCl$$

CHAPITRE 9

Acide carboxylique

Très répandus dans la nature, les acides carboxyliques se trouvent soit à l'état libre, formés au cours de diverses fermentations, soit à l'état estérifié : corps gras ou triesters du glycérol et d'acides gras à longue chaîne.

Définition

Reconnaître ou écrire la formule générale d'un acide carboxylique.

Exemple : le groupement fonctionnel est le carboxyle.

$$-C(=O)-OH \quad \text{ou} \quad -COOH$$

$$R-C(=O)-OH$$

Formule générale : $CnH_{2n}O_2$.

Nomenclatures

Nomenclature systématique

On ajoute le suffixe *oïque* au nom de l'hydrocarbure correspondant. La chaîne est numérotée à partir du groupement acide porteur de l'indice 1.

Exemples :

- acide éthanoïque :

CH_3-COOH

- acide butanoïque :

$CH_3-CH_2-CH_2-COOH$

Nomenclature usuelle

Des noms usuels sont fréquemment employés :

- acide formique pour l'acide méthanoïque ;
- acide acétique pour l'acide éthanoïque.

Reconnaître ou écrire la formule générale des dérivés des acides



A = Cl	$R-C(=O)-Cl$	Chlorure d'acide	$CH_3-C(=O)-Cl$	Éthanoyle Chlorure d'acétyle
A = O—R	$R-C(=O)-O-R_1$	Ester	$CH_3-CH_2-C(=O)-O-CH_3$	Propanoate de méthyle
A = N<	$R-C(=O)-N<$	Amide	$CH_3-C(=O)-NH_2$	Acétamide
A = R_1—COO	$R-C(=O)-O-C(=O)-R_1$	Anhydride d'acide	$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$	Anhydride acétique

Tab. 1 **Formule générale des dérivés des acides**

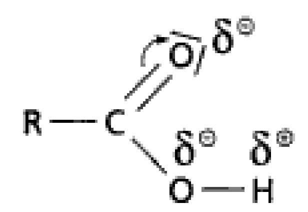
De formule générale $R-C\equiv N$, les nitriles sont apparentés aux acides.

Ils sont désignés en ajoutant *nitrile* au nom de l'hydrocarbure à même nombre d'atomes de carbone.

Exemple : $CH_3-C\equiv N$-éthanenitrile ou acétonitrile.

Ils sont tous toxiques, en particulier le premier terme : l'acide cyanhydrique.

Propriétés chimiques



Préciser les réactions qui montrent le caractère acide

▸ Acidité

Les acides carboxyliques sont des acides faibles.

▹ Équilibre de dissociation dans l'eau

$$R-COOH + H_2O \rightleftharpoons R-COO^- + H_3O^+.$$

▹ Mise en évidence

Elle se fait par :

- pka = 4 à 5 ;
- un indicateur coloré :
  - l'hélianthine : 3,1 → 4,1 ;
  - le rouge de méthyle : 4,2 → 6,2.

▸ Formation de sels

Nombreux sels :

- sels métalliques ;
- sel de sodium des acides gras C_{16} C_{18} = savons ;
- sels d'ammonium.

Estérification

- Avec les alcools : *voir chapitre* « Alcool ».
- Avec les dérivés halogènes : réaction rapide, totale et exothermique :

$$CH_3-C(=O)-Cl + R-OH \longrightarrow CH_3-C(=O)-O-R + HCl$$

- Avec les anhydrides d'acide :

$$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3 + R-OH \longrightarrow CH_3-C(=O)-O-R + CH_3-C(=O)-OH$$

Saponification

Hydrolyse en milieu alcalin d'un ester :

$$
\begin{array}{l}
CH_2-O-CO-R \\
| \\
CH_2-O-CO-R \\
| \\
CH_2-O-CO-R
\end{array}
\quad + 3KOH \ (K^{\oplus}OH^{\ominus}) \longrightarrow
\begin{array}{l}
CH_2-OH \\
| \\
CH-OH \\
| \\
CH_2-OH
\end{array}
\quad + 3\,R-COO^{\ominus}\,K^{\oplus}
$$

CHAPITRE 10

Terpènes

Définir un terpène

Les terpènes sont des constituants des huiles essentielles ou essences végétales (autres que les alcaloïdes). La série terpénique comprend :

- des hydrocarbures ;
- des alcools ;
- des dérivés carbonyles : aldéhyde, cétone.

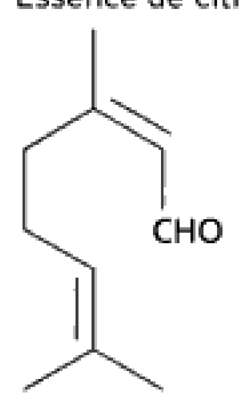
Structure : les carbures terpéniques répondent à la formule générale $(C_5H_8)n$.

Citer une utilisation possible des terpènes en pharmacie

Terpène aliphatique

Citral : 3,7-diméthylocta-2,6-diénal.

Essence de citron : aromatisant.



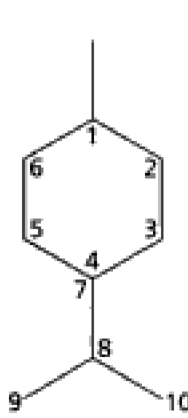
Terpènes monocycliques et dérivés

p menthane

Terpine : p menthane 1,8 diol : deux isomères stables.

Terpine cis officinale.

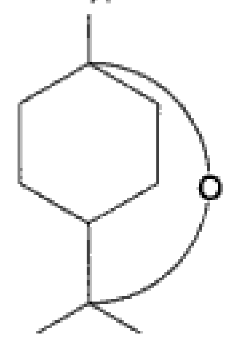
Modificateur des sécrétions bronchiques.



OH

OH

Eucalyptol : étheroxyde de la cis terpine.



Terpène bicyclique

Cétone dérivée du bornane : camphre $C_{10}H_{16}O$:

Il possède deux carbones asymétriques reliés par un pont, donc deux isomères optiques D et L. Il existe un camphre racémique. Le plus courant est le camphre droit extrait du camphrier. C'est un solide, à odeur caractéristique, à peine soluble dans l'eau. Il se comporte comme une cétone et son hydrogénation donne un alcool, le bornéol. Il stimule les appareils vasculaire et nerveux. Il est utilisé pour combattre le collapsus et l'atonie du myocarde (soluté huileux injectable de camphre). Il existe aussi sous différentes formes pharmaceutiques : alcool camphré et huile camphrée.

Diterpène

Vitamine A :

Triterpène

Excipient :

Squalène

Lanostérol

Biochimie

CHAPITRE 1

Constitution de la matière vivante

Avant d'attaquer l'étude de la biochimie, il est bon de réviser un peu ses connaissances sur les éléments fondamentaux du corps humain : l'eau, les macroéléments (C, H, N, O), les minéraux et les oligo-éléments.

QUESTIONS

1. L'eau H_2O : **constituant principal de tout être vivant.**
   - Quelle est la teneur en eau de notre corps ? Pourquoi les nourrissons et les personnes âgées sont-ils plus sensibles à la déshydratation ?
   - Définir le bilan hydrique.
2. Les **macro-éléments : C, H, N, O.**
3. Les éléments **minéraux : pour chacun d'entre eux, indiquer sa localisation dans l'organisme, son rôle, les conséquences d'une carence et les sources alimentaires. Donner également sa concentration plasmatique.**
4. Les 14 oligoéléments : **pour chacun, donner son rôle dans l'organisme et des sources alimentaires.**

Eau H_2O : constituant principal de tout être vivant

(réponse à la question 1)

Quelle est la teneur en eau de notre corps ? Pourquoi les nourissons et les personnes âgées sont-ils plus sensibles à la déshydratation ?

La teneur en eau de notre corps varie en fonction des périodes de la vie. Cette teneur est de :

- 69 % pour un nouveau-né ;
- 63 % pour un adulte ;
- 58 % pour une personne âgée.

L'eau est répartie différemment selon les organes : les liquides de l'organisme, comme le liquide gastrique, sont constitués de 95 à 99 % d'eau ; les tissus comme les muscles de 75 à 80 % et le squelette de 22 %.

Une déshydratation est une perte d'eau de plus de 5 % du poids du corps. Chez les nourrissons, dont la teneur en eau est importante et l'anabolisme très important, toute variation peut modifier le métabolisme. Chez les personnes âgées, le risque est

cardiaque. Une perte en eau s'accompagne d'un déséquilibre électrique (teneur en sodium et en potassium) pouvant mener à des troubles cardiaques.

Les besoins en eau sont donc très importants. Ils se traduisent par la sensation de soif déterminée par l'augmentation de la pression osmotique intracellulaire. La sensation de soif s'amenuise avec l'âge. Beaucoup les personnes âgées sont traitées avec des diurétiques pour de l'hypertension artérielle. Cette tranche d'âge est plus sensible au risque de déshydratation, surtout en période de grosse chaleur. Il faut inciter les personnes âgées à boire régulièrement.

Définir le bilan hydrique

Le bilan hydrique permet de contrôler les entrées et les sorties d'eau dans l'organisme. Il doit être équilibré sur 24 heures. Le tableau 1. présente les entrées et les sorties de ce bilan avec les valeurs moyennes correspondantes. Ces dernières sont modifiées par différents facteurs comme le milieu extérieur (chaleur, humidité, activité physique) et l'état physiologique de l'individu (âge, état pathologique, grossesse).

Entrées	Sorties
• Eau alimentaire La quantité est variable et dépend de : – la quantité de boisson ingérée : (eau, thé, café, etc.) régulée par la soif : 1 000 à 1 500 mL – la nature des aliments ingérés : les fruits et les légumes contiennent de 85 à 95 % d'eau ; les fromages de 20 à 50 % • Eau d'oxydation endogène Elle est obtenue par les réactions enzymatiques de l'organisme : 200-300 mL	• Pertes cutanées : transpiration, perspiration : 300 mL • Pertes pulmonaires : 400-500 mL • Pertes fécales : 40-200 mL • Pertes urinaires : régulées par la diurèse, 1 000 à 1 500 mL
Total : 2 300 à 2 500 mL/24 heures	Total : 2 300 à 2 500 mL/24 heures

Tab. 1. **Entrées et sorties d'eau dans l'organisme sur 24 heures.**

Macroéléments : C, H, O, N (réponse à la question 2)

Les macroéléments forment un ensemble d'atomes contenus en forte quantité dans l'organisme : ils constituent 95 % de la matière vivante. Quatre atomes sont concernés : le carbone (C), l'hydrogène (H), l'oxygène (O) et l'azote (N).

Éléments minéraux (réponse à la question 3)

Les éléments minéraux constituent un ensemble d'atomes présent dans la matière sèche à un taux compris entre 0,1 % et 1 %. Dans l'organisme humain, ils se trouvent toujours sous forme ionique. Les plus importants sont : le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium et le chlore.

Le tableau 2. indique pour chaque élément sa localisation et son rôle dans l'organisme, les conséquences d'une carence, ses sources alimentaires et sa concentration plasmatique.

Nom	Localisation	Rôles dans l'organisme	Carence	Sources alimentaires	Concentration plasmatique
Sodium (Na)	Principalement dans le secteur extracellulaire	Hydrate les cellules Maintient la molarité et la pression osmotique du milieu extracellulaire	Crampes Nausées Fatigue musculaire et intellectuelle	Sel de cuisine Charcuterie Fromages Légumes	Natrémie = 141 ± 4 mmol/L
Chlore (Cl)	Principalement dans le secteur extracellulaire	Constitutif dans toutes les sécrétions digestives, (suc gastrique (HCl) et en accompagnateur du Na (NaCl)	Troubles hydro-électriques Ses valeurs sont généralement liées à celle du sodium (natrémie)	Sel de cuisine, eaux, légumes	Chlorémie = 100 mmol/L
Magnésium (Mg)	Ion intracellulaire important Localisé au niveau osseux et musculaire	Intervient sur l'excitabilité neuromusculaire	Défaut de croissance Anomalie de la reproduction Crampes	Eaux minérales Chocolat Fruits secs Céréales Thé Légumes secs et verts	Magnésémie = 0,83 mmol/L
Potassium (K)	Principalement dans le secteur intracellulaire	Maintient le potentiel de membrane au repos Intervient dans de nombreuses réactions du métabolisme Participe au bon fonctionnement musculaire	Faiblesse musculaire Paralysie Troubles cardiaques	Féculents Fruits secs Bananes Tomates Lait Œufs	Kaliémie = 4.2 ± 0,4 mmol/L
Calcium (Ca)	Dans les os et les dents majoritairement	Rôle plastique : croissance (enfant) et maintien de la minéralisation des os et des dents (adulte) Polarisation de la membrane et second messager	Chez l'enfant : rachitisme, arrêt de la croissance Chez l'adulte : ostéoporose	Laitages Œufs	Calcémie = 2,5 mmol/L
Phosphore (P)	Dans le tissu nerveux et le tissu osseux, les dents Intervient dans l'énergie biologique	Aide au fonctionnement du cerveau et de la mémoire Donne la trame osseuse avec le Ca Intervient dans le métabolisme (ATP)	Asthénie Déminéralisation des os	Amandes, noisettes, noix Chocolat Viandes Poissons Fromages Fruits secs	Phosphorémie = 1,14 ± 0,16 mmol/L

Nom	Localisation	Rôles dans l'organisme	Carence	Sources alimentaires	Concentration plasmatique
Fer (Fe)	Le fer héminique est présent dans les pigments respiratoires Le fer non héminique est associé à des protéines (transferrine)	Synthèse de l'hémoglobine et de la myoglobine Transport d'O_2	Anémie Asthénie Diminution du pouvoir immunitaire	Viandes rouges, foie Œufs Céréales Fruits secs (dattes) Légumes verts Lentilles Noix Pissenlit, cresson Tofu	Fer sérique : • adulte homme : 9-30 micro-mol/L • adulte femme : 8-28 micro-mol/L
Nota : l'absorption du fer est améliorée en présence de vitamine C (persil, agrumes, kiwi) et d'acide folique (vitamine B9).					

Tab. 2. **Principales caractéristiques des éléments minéraux.**

Les quatorze oligo-éléments (réponse à la question 4)

Bien qu'ils soient présents en quantité infime dans l'organisme, toute carence en oligo-éléments peut entraîner des perturbations importantes dans le fonctionnement de la cellule. À fortes doses également, certains se révèlent toxiques pour l'organisme. Le tableau 3 présente, par ordre alphabétique, le rôle dans l'organisme et les sources alimentaires des oligo-éléments.

Noms	Rôle dans l'organisme	Sources alimentaires
Aluminium (Al)	Agit sur certains troubles neuropsychiques	
Argent (Ag)	Antiseptique et anti-infectieux de la sphère ORL	
Bismuth (Bi)	Anti-infectieux, antiviral dans les affections rhinopharyngées	
Chrome (Cr)	Intervient dans l'action de l'insuline Régulateur de la tension artérielle	Cresson, champignons, fruits de mer, abats, œufs entiers, levure de bière
Cobalt (Co)	Spasmolytique sur les fibres musculaires lisses : améliore les troubles circulatoires Entre dans la composition de la vitamine B12 (combat l'anémie)	Girolles, ris de veau, abats, tomates, choux, lentilles, oléagineux, fruits secs, fruits de mer, carottes, blé, prunes

Noms	Rôle dans l'organisme	Sources alimentaires
Cuivre (Cu)	Activité antivirale, anti-inflammatoire et anti-infectieuse des états grippaux et rhumatismaux Absorption du fer Fixation Ca et P dans les os	Céréales, chocolat, amandes, foie, avocats, levure de bière, navets, poires, blé, crustacés
Fluor (F)	Équilibre la croissance des os et des dents Équilibre lors des atteintes ligamentaires mineures	Eaux minérales, cresson, thé, carottes, raisin, blé, poissons, choux, épinards
Iode (I)	Indispensable au métabolisme de base (fonctionnement de la thyroïde), au développement psychomoteur	Tous les produits de la mer, légumes verts, pruneaux, ail, ananas, bananes
Lithium (Li)	Tranquillisant et neurorégulateur	Salades, pommes de terre, radis, chocolat, certains crustacés
Manganèse (Mn)	Antiallergique	Amandes, légumes secs, radis, betteraves, céleris, prunes
Nickel (Ni) des sucres	Antidiabétique, activateur céréales complètes, oignons	Chocolat, noisettes, pommes,
Sélénium (Se)	Réaction de défense et de stimulation de l'organisme Antioxydant, lutte contre le vieillissement et la dégénérescence cellulaire	Levure de bière, germe de blé, hareng, abats, oignons, ail
Soufre (S)	Détoxication du foie, respiration cellulaire Qualité de la peau	Ail, amandes, avocats, noix, céréales, cresson, œufs, framboises, fromages, pommes de terre
Zinc (Zn)	Régulateur des fonctions endocrines surtout sexuelles Synthèse de la kératine, collagène : qualité de la peau Rôle dans l'immunité	Viandes, œufs, laitages, crustacés, mollusques, poissons, céréales, laitue, maïs, brocolis, cresson

Tab. 3. **Principales caractéristiques des oligo-éléments.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

1. **L'assimilation du fer par l'organisme est améliorée en présence de :**
   a) vitamine A ;
   b) vitamine B9 ;
   c) vitamine D ;
   d) vitamine C ;
   e) vitamine E.

2. **Le taux de sodium dans le sang s'appelle :**
   a) la kaliémie ;
   b) la natrémie ;
   c) la sodiémie.

3. **Le sodium a pour rôle dans l'organisme :**
   a) de maintenir la pression osmotique ;
   b) de permettre à l'eau de s'éliminer du corps ;
   c) de maintenir le potentiel de membrane au repos ;
   d) de maintenir l'eau dans le corps.

4. **Le taux de potassium dans le sang s'appelle :**
   a) la natrémie ;
   b) la potassiémie ;
   c) la kaliémie ;
   d) la calcémie.

5. **Le potassium :**
   a) est sous contrôle d'une hormone : la calcitonine ;
   b) maintient le potentiel de membrane au repos ;
   c) est en faible concentration dans le muscle ;
   d) est présent dans le sel de table.

6. **Le taux de calcium dans le sang s'appelle :**
   a) la kaliémie ;
   b) la natrémie ;
   c) la calcémie ;
   d) la calciumie.

7. **Quelle affirmation est inexacte à propos du calcium ?**
   a) Son absorption intestinale est améliorée par la vitamine D.
   b) Il est particulièrement nécessaire lors de la croissance, dans la grossesse et l'allaitement.
   c) Il maintient le potentiel de membrane au repos.
   d) Il est indispensable à la contraction musculaire.
   e) Il contrôle l'hémostase.

8. **Citez les onze éléments majeurs, ou macroéléments, représentant 95 % de la matière vivante. Lesquels se trouvent sous forme ionique prévalente ?**

Réponses

1. *Assimilation du fer : b) et d).*
2. *Taux de sodium : b).*
3. *Rôle du sodium : a) et d).*
4. *Taux de potassium : c).*
5. *Potassium : b).*
6. *Taux de calcium : c).*
7. *Calcium : c).*
8. *Éléments majeurs : C, H, O, N, P, S, Na, Cl, K, Ca et Mg. Na, Cl, K, Ca et Mg se trouvent sous forme ionique prévalente.*

CHAPITRE 2

Méthodologie d'investigation en biochimie

QUESTIONS

1. **Quel est le matériel biologique de départ ?**
2. **Différentier l'échantillon authentique de l'échantillon représentatif.**
3. **Comment conserver un échantillon intact ?**
4. **Définir brièvement la dissolution, la diffusion et le coefficient de partage.**
5. **Décrire les 3 méthodes d'extraction de la substance recherchée à partir de l'échantillon.**
   a) Extraction de type liquide-liquide.
   b) Extraction de type liquide-solide.
   c) Extraction solide-solide.
6. **Décrire succinctement les techniques de fractionnement et de purification.**
7. **Décrire la technique de chromatographie.**
   a) Définition.
   b) Principe.
   c) Classification :
      – selon la disposition de la phase stationnaire ;
      – selon la technique utilisée ;
      – selon la nature des phases en présence.
8. **Décrire la technique d'électrophorèse.**
   a) Définition.
   b) Principe.
   c) Application.
9. **Citer et décrire brièvement les méthodes de dosage.**
   a) Gravimétrie, volumétrie :
      – méthode gravimétrique ;
      – méthode volumétrique ;
   b) Méthodes optiques :
      – la densité optique et la loi de Beer-Lambert ;
      – la spectrophotométrie d'absorption atomique ;
      – la photométrie d'émission ;
      – la fluorimétrie ;

- la néphélémétrie ;
- l'opacimétrie.

c) Méthodes enzymatiques.

d) Méthodes immuno-chimique.

10. Compléter le tableau ci-dessous.

Méthode d'identification et de dosage	Glucides	Lipides	Protides
Précipitation			
Chromatographie			
Électrophorèse			
Méthodes enzymatiques			
Colorimétrie			
Distillation			
Ultracentri-fugation			
Propriété immunogène			
Extraction à contre-courant			
Polarimétrie			

Pour étudier et analyser le fonctionnement de l'organisme, il est nécessaire de définir le matériau de départ (sur quel organe, sur quel tissu doit se faire l'étude) et les techniques d'isolement, d'identification et de dosage qui seront utilisées.

Ce matériel d'étude est un échantillon. Celui-ci doit être prélevé, stabilisé puis conservé. À partir de cet échantillon, il est alors possible d'extraire et d'isoler les biomolécules qui seront étudiées et dosées.

Matériel biologique de départ (réponse à la question 1)

Les analyses peuvent être réalisées sur les sécrétions ou les tissus de l'organisme : le sang (ou le plasma), les selles, la sueur, les urines, le liquide céphalorachidien, le liquide gastrique, etc.

Des biopsies sont effectuées parfois sur les organes ou des tissus : la peau, le foie, par exemple.

Échantillon authentique et échantillon représentatif

(réponse à la question 2)

Échantillon authentique : la molécule à analyser est contenue dans la totalité du prélèvement (ex. : étude de l'albumine dans les urines d'un patient sur 24 heures).

Échantillon représentatif : la molécule à analyser est contenue dans un mélange de plusieurs substances. Ce mélange doit être homogène. Quel que soit le lieu du prélèvement, il doit être représentatif du milieu (ex. : une biopsie hépatique).

Conservation d'un échantillon intact (réponse à la question 3)

Il est nécessaire de conserver un échantillon intact, ne serait-ce qu'entre le moment du prélèvement et le moment de l'analyse au laboratoire. Il est parfois requis de le conserver plus longtemps comme référence.

Outre la conservation à basse température (entre + 5 et + 8 °C), l'échantillon peut subir un certain nombre de traitements, comme une *addition de substances*. Les additions doivent être utilisées en petite quantité afin de ne pas modifier la structure des molécules à analyser. Les substances additionnées sont des antiglycolytiques, des antiseptiques, des anticoagulants, des substances nutritives. D'autres mesures peuvent être utilisées comme la déshydratation, le traitement enzymatique ou la congélation.

Dissolution, diffusion et coefficient de partage (réponse à la question 4)

Dissolution

Il s'agit d'une opération pharmaceutique qui consiste à diviser un corps solide, liquide ou gazeux dans un liquide ou un gaz. Ce dernier est nommé « véhicule » ou « solvant ». La substance à dissoudre est le *soluté*. Le résultat de cette opération est une *solution*.

Diffusion

Lorsque deux liquides sont en simple contact dans un tube à essai, on constate, après un certain temps, une migration des molécules d'un liquide vers l'autre liquide ; ceci est le phénomène de *diffusion*. En biochimie, la diffusion se fait le plus souvent à travers la membrane cellulaire. La diffusion est régie selon la loi de Fick.

Coefficient de partage

Il s'agit du rapport entre la concentration du soluté dans la phase extractive et sa concentration dans le milieu initial. C'est une constante pour un soluté donné, pour un solvant donné, dans des conditions de température et de pression déterminées.

Méthodes d'extraction d'une substance recherchée à partir de l'échantillon (réponse à la question 5)

Des méthodes de broyage, d'homogénéisation, d'éclatement cellulaire ou de centrifugation préparatrice et séparatrice sont utilisées avant de procéder à l'extraction de la substance recherchée.

L'extraction consiste à transférer l'échantillon du milieu initial vers un autre milieu. Il y sera analysé et dosé. Il existe trois méthodes d'extraction :

- si l'échantillon se trouve dans un milieu liquide (urines, liquide gastrique, etc.) et doit être transféré dans un autre liquide, il s'agit d'une *extraction liquide-liquide ;*

- si l'échantillon se trouvant dans un milieu liquide est transféré dans un milieu solide, il s'agit d'une *extraction liquide-solide ;*
- le transfert de l'échantillon d'un milieu solide vers un autre milieu solide est une *extraction solide-solide.*

Extraction de type liquide-liquide

Elle met en jeu deux liquides : d'une part, le liquide dans lequel se trouve le soluté, d'autre part, le liquide extractif non miscible au liquide initial.

- *Extraction par simple contact :* l'extraction est réalisée une seule fois.
- *Extraction par contacts multiples :* l'extraction est réalisée plusieurs fois jusqu'à épuisement, afin d'augmenter la concentration du soluté dans le liquide extractif.
- *Extraction à contre-courant :* les deux liquides circulent en sens inverse ; le passage du soluté se fait à l'interface des deux liquides.

Exemples d'utilisation : dosage d'estrogènes, du cholestérol, des triglycérides.

Extraction de type liquide-solide

Le liquide contenant le soluté passe sur un solide, de la cellulose ou des résines échangeuses d'ions qui retiennent les particules. Il s'agit ensuite de passer sur ce solide un solvant approprié dans lequel vont se dissoudre les molécules de soluté retenues : c'est l'*élution.*

Exemples d'utilisation : hormones, médicaments et métabolites, toxiques, etc.

Extraction solide-solide

Elle est peu utilisée en biochimie. Elle est rencontrée en parfumerie et dans l'industrie agroalimentaire.

Techniques de fractionnement et de purification

(réponse à la question 6)

Il existe plusieurs techniques de fractionnement et de purification :

- *séparation par précipitation :* en modifiant la concentration, par addition de sels, ou en variant les conditions de pH et de température, la substance recherchée va précipiter (ex. : relargage des protéines par addition de sulfate d'ammonium) ;
- *séparation par dialyse et filtration :* il s'agit de la rétention d'une substance sur un filtre (cellulose, verre fritté) : *voir partie* « Pharmacie Galénique »
- *chromatographie : voir ci-après ;*
- *électrophorèse : voir ci-après.*

Technique de chromatographie (réponse à la question 7)

Cette technique a été décrite pour la première fois par le botaniste Tswett qui séparait des pigments végétaux sur une colonne d'alumine.

Définition

La chromatographie est une méthode d'analyse qui permet de séparer les différents constituants d'un mélange par entraînement d'une phase mobile (liquide ou gaz) le long d'une phase stationnaire (solide ou liquide fixé).

Principe

La chromatographie est basée sur la migration différentielle de molécules en fonction de leur taille, leur forme, leur masse, leur charge, leur solubilité ou leurs propriétés d'adsorption.

Classification

Il existe différentes applications de la chromatographie. Ces méthodes peuvent être classées de plusieurs façons :

▸ Selon la disposition de la phase stationnaire

▹ *Sur colonne*

Les colonnes utilisées sont en verre, d'une longueur suffisante afin d'obtenir une bonne séparation des différents constituants de l'échantillon. Ces colonnes sont remplies d'un support solide constituant la phase stationnaire (sable, gel [de silice ou d'alumine] ou résine échangeuse d'ions). L'échantillon, déposé délicatement à la surface de la phase stationnaire, est entraîné par un solvant, ou phase liquide, dont le débit est maintenu constant durant toute la durée de l'opération. L'élution par un solvant adéquat de cette colonne permet de séparer les différentes molécules. Recueilli dans des tubes à essai, chaque composé est analysé (*cf.* Fig. 1.).

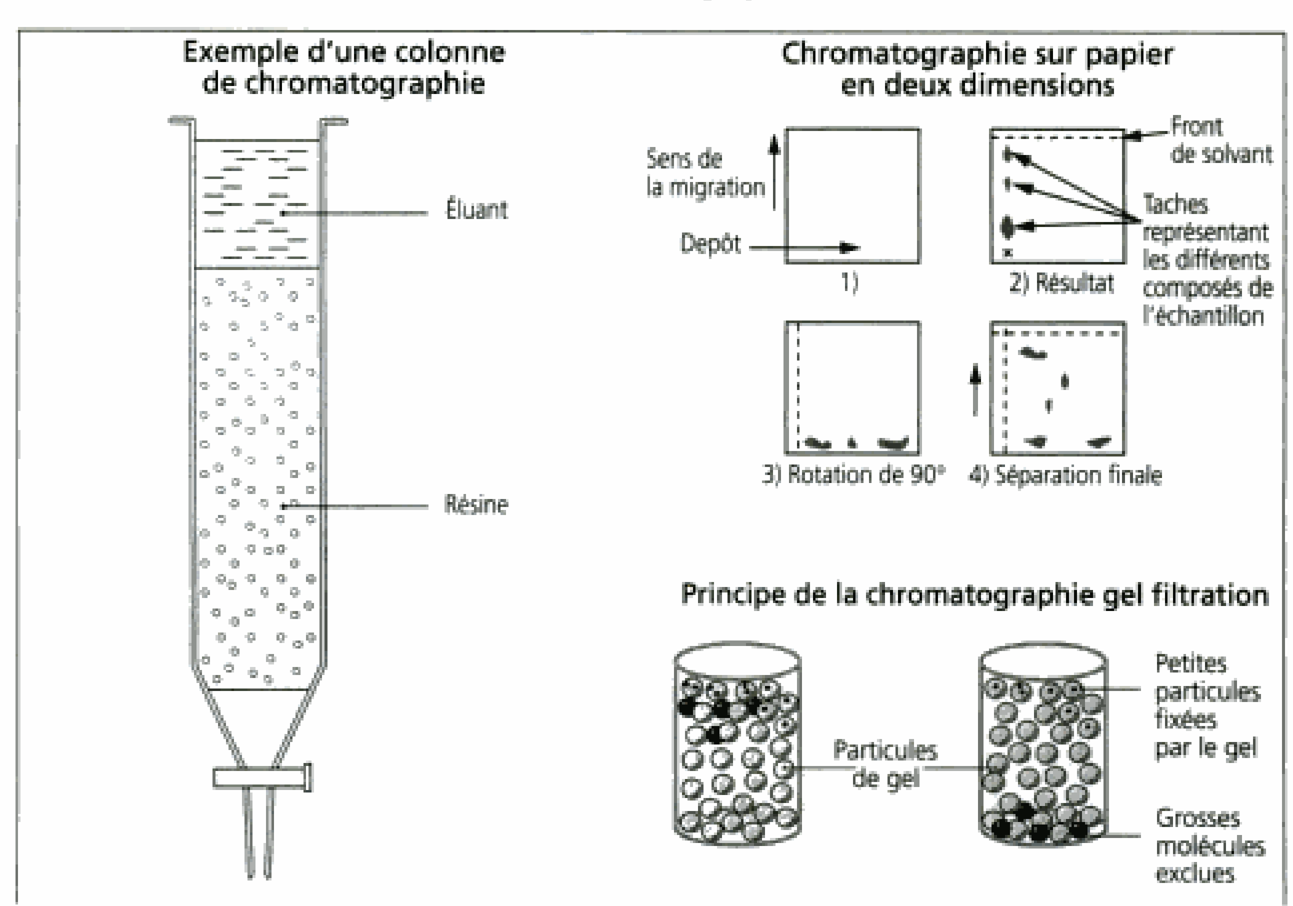
▹ *En couche mince sur un plan*

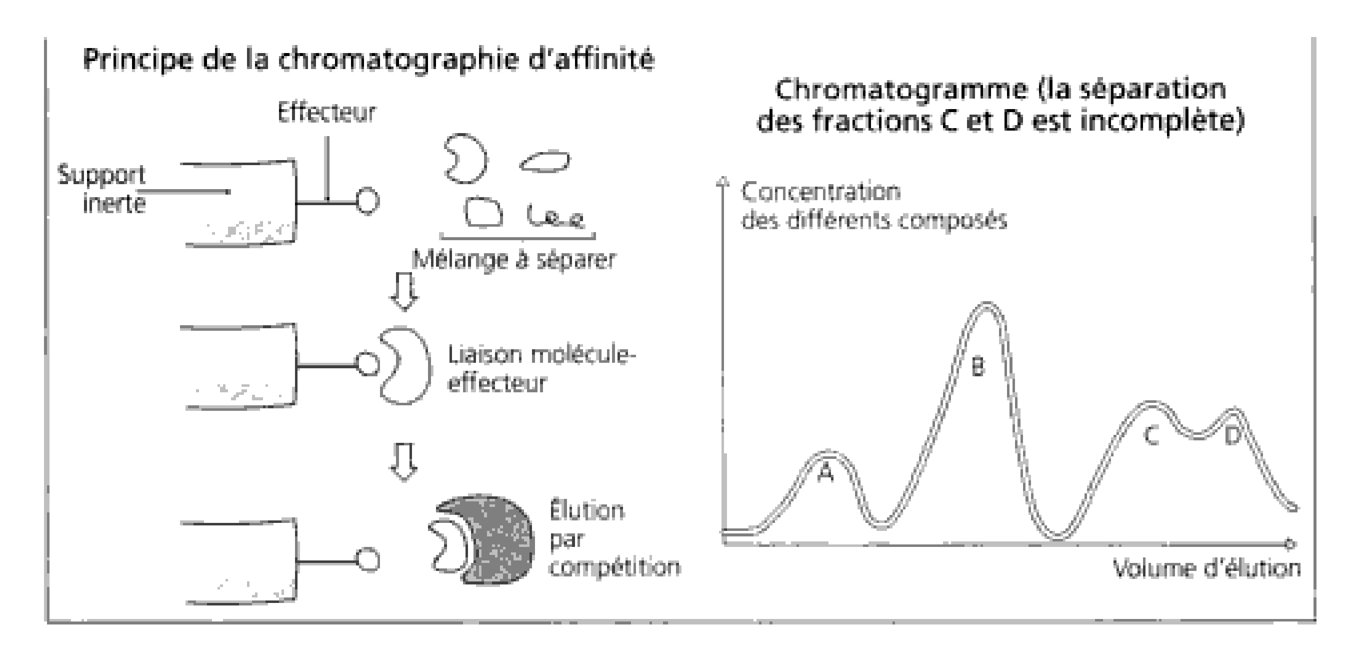
Le support est de la cellulose, de l'alumine ou un gel de silice posés sur un carton ou sur une plaque de verre. La migration de l'éluant se fait par capillarité à travers la phase stationnaire (*cf.* Figure 1. : exemple de la chromatographie sur papier en une ou deux dimensions).

▹ *Chromatographie sur couche mince (CCM)*

Technique surtout utilisée lors de la mise au point des techniques de séparation.

Fig. 1. **Différentes techniques de chromatographie.**





▸ Selon la technique utilisée

▹ *Chromatographie d'adsorption*

La phase solide est un support de silice ou d'alumine sur laquelle vont s'adsorber, plus ou moins vite et plus ou moins fortement, les constituants à séparer. Le composé s'adsorbant le plus fortement reste en haut de la colonne. On procède ensuite à l'élution et au recueil des différentes fractions comme cela a été décrit précédemment. L'intensité de la fixation dépend des forces de Van der Waals, des liaisons hydrogènes, de la charge et de la structure de la molécule.

Cette méthode peut être utilisée pour séparer des isomères. La chromatographie d'adsorption est réalisée sur colonne.

▹ *Chromatographie de partage*

La phase solide est un support solide saturé d'eau, dans laquelle se trouve le mélange à séparer. On fait passer un solvant organique (mélange de chloroforme et de butanol, par exemple) qui représente la phase mobile. On utilise alors la différence de coefficient de partage des composés du mélange, le composé ayant le plus grand coefficient de partage en faveur du solvant organique sera élué le premier, celui dont le coefficient de partage est plus en faveur de l'eau sera élué le dernier.

Cette technique est utilisée pour des constituants qui sont à la fois solubles dans l'eau et dans les solvants organiques comme les oses. La chromatographie de partage peut être réalisée sur couche mince ou sur colonne.

▹ *Chromatographie d'échange d'ions*

L'échange d'ions se fait selon l'équation suivante (R = résine) :

(R^- + H^+) + cation libre (+) → (R^- + cation fixé) + H^+ libre

résine → résine après échange d'ions

Les résines anioniques échangent de la même façon des anions en se comportant comme des bases (R^+ OH^-).

▹ *Chromatographie gel filtration ou chromatographie d'exclusion ou tamisage moléculaire*

Les protéines peuvent être séparées grâce à cette méthode. Leur masse moléculaire peut être alors déterminée d'après leur volume d'élution ou le calibrage de la colonne.

▹ *Chromatographie d'affinité*

Les molécules sont séparées en fonction de leur taille. On fait passer le mélange sur une colonne remplie de particules de gel. Les petites molécules vont pénétrer dans le gel tandis que les grosses molécules seront exclues et éluées plus rapidement que les molécules de petite taille. Les gels utilisés sont des gels de dextrane, d'agarose, d'acrylamide ou de polystyrène.

▸ Selon la nature des phases en présence

▹ ***Chromatographie liquide-solide***

La phase stationnaire est un solide et la phase mobile un liquide. C'est le cas de la chromatographie d'adsorption, de gel-filtration, d'affinité.

▹ ***Chromatographie liquide-liquide***

Les phases stationnaire et mobile sont des liquides : chromatographie de partage.

▹ ***Chromatographie en phase gazeuse (CPG)***

La phase mobile est un gaz.

- Si la phase stationnaire est un liquide, il s'agit d'une chromatographie gaz-liquide : chromatographie de partage.
- Si la phase stationnaire est un solide, il s'agit d'une chromatographie gaz-solide : chromatographie d'adsorption.

Ce type de chromatographie concerne des molécules gazeuses ou volatiles. Elle est utilisée en biochimie pour la séparation et la purification des lipides, des oses, des stéroïdes.

▹ ***Chromatographie liquide haute performance (CLPH)***

En anglais « HPLC ». Il s'agit d'une chromatographie de partage dans laquelle la phase mobile liquide est sous haute pression (300 à 600 bars).

À la fin de la chromatographie proprement dite, on procède à l'évaluation de la concentration du soluté dans l'éluat qui peut être transcrite sous forme d'un graphe appelé « chromatogramme » (Fig. 1). Ce dernier permet en fait le dosage des composés.

Technique d'électrophorèse (réponse à la question 8)

Définition

L'électrophorèse est une méthode d'analyse qui permet de séparer, sous l'influence d'un champ électrique, des composés ionisés. Ces composés peuvent être des ions minéraux ou organiques, des molécules polarisables comme les acides aminés, les protéines, etc.

Principe

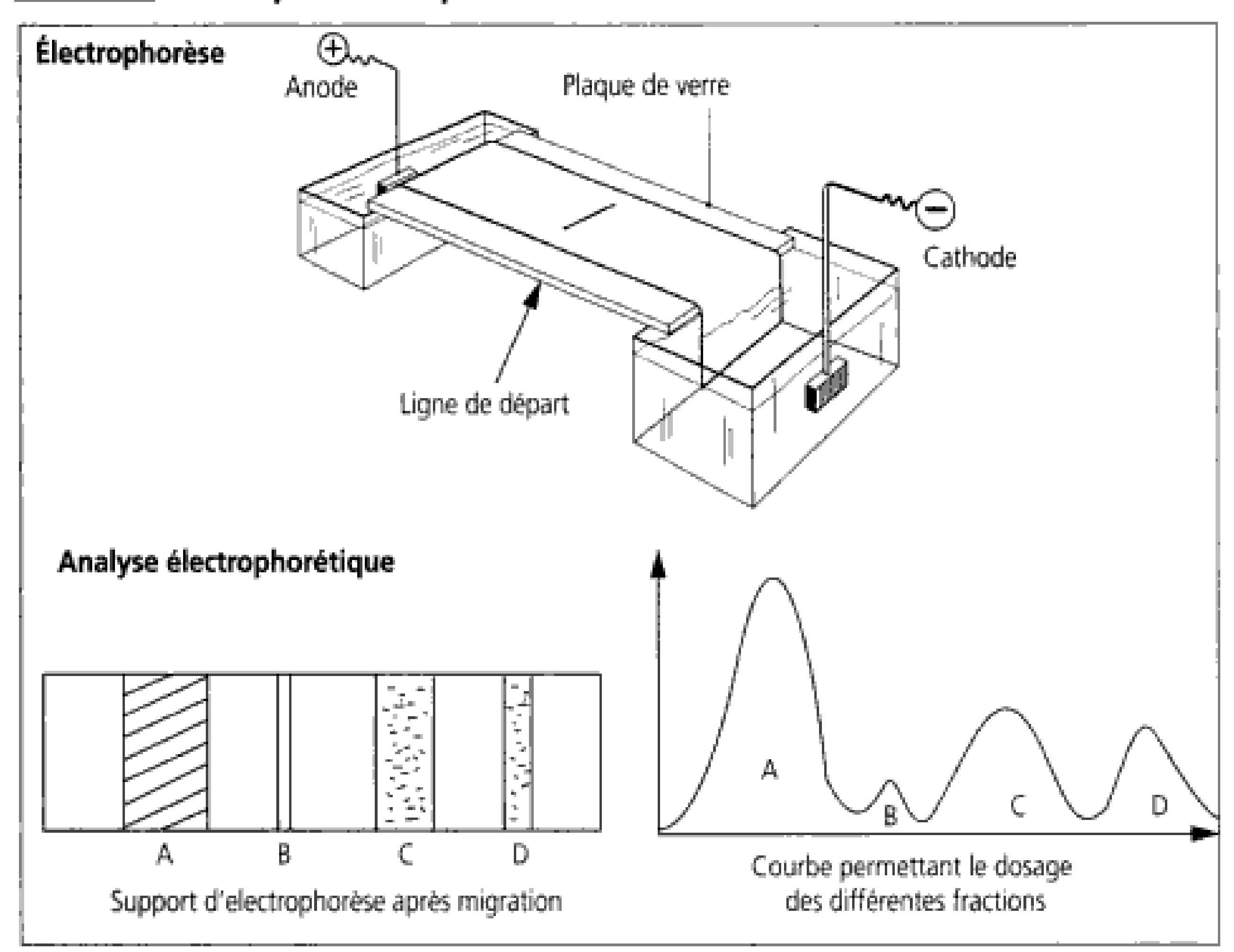
Le mélange à séparer est déposé sur un support solide d'acétate de cellulose, de gel d'agarose ou de gel de polyacrylamide, lui-même imbibé d'une solution facilitant le passage du courant. Les particules chargées négativement vont migrer vers l'anode, les particules chargées positivement vers la cathode. La migration des particules dépend aussi de la température, du pH du milieu et de l'intensité du champ électrique. Lorsque l'attraction entre l'anode et la cathode est identique, la molécule ne migre plus. Cela correspond au point isoélectrique (pHi) pour les peptides (Fig. 2).

À la fin de l'opération, le support est séché et les différentes molécules révélées grâce à des colorants ou des révélateurs spécifiques. On peut faire une analyse qualitative et quantitative des fractions. Après passage de la bande à travers un spectrophotomètre, les résultats sont exprimés sous forme d'une courbe permettant un dosage.

Application

Cette technique est utilisée pour la séparation, la purification et le dosage des acides aminés, des peptides et des protéines. Cette méthode constitue en biologie une méthode de diagnostic.

Fig. 2. **Technique d'électrophorèse.**



Méthodes de dosage (réponse à la question 9)

Doser une molécule, c'est mesurer sa concentration dans un milieu biologique. Le résultat est exprimé par unité de masse ou de volume. Le dosage utilise les propriétés chimiques, optiques ou biologiques de la molécule en établissant un lien mesurable entre ses propriétés et sa concentration.

Gravimétrie, volumétrie

▸ Méthode gravimétrique

Après obtention d'un précipité, celui-ci est séché puis pesé. La masse du produit est ainsi définie.

▸ Méthode volumétrique

Cette méthode correspond le plus souvent à la réaction de neutralisation acide base. Elle est peu utilisée en biochimie.

Méthodes optiques

▸ Densité optique et loi de Beer-Lambert

L'absorption lumineuse (densité optique) est proportionnelle à la concentration de la substance dans la solution selon la loi de Beer-Lambert :

- $\log I_0/I = \varepsilon \times C \times l$;
- I_0 = intensité de la lumière incidente ;
- I = intensité de la lumière transmise ;
- C = concentration de la substance dans la solution exprimée en moles/litre ;
- l = longueur du chemin optique, c'est-à-dire l'épaisseur de la cuve ;

- ε = coefficient d'absorption moléculaire de la substance (c'est une constante caractéristique de la substance et de la longueur d'onde du rayonnement) ;
- Log I_0/I = densité optique de la substance ou absorbance A (elle est égale à 0 pour les substances transparentes).

Cette méthode est utilisée en biochimie pour le dosage des acides aminés, des cytochromes, de la rhodopsine, de certains coenzymes et des acides nucléiques.

▸ Spectrophotométrie d'absorption atomique

Cette méthode suit aussi la loi de Beer-Lambert. Elle permet d'identifier et de doser dans les tissus des éléments comme le fer, le zinc, le cuivre, le plomb, le sélénium, etc.

▸ Photométrie d'émission

Certains corps chauffés ou soumis à des décharges électriques ont la capacité d'émettre des rayonnements lumineux dans le visible, l'ultraviolet, l'infrarouge ou les rayons X.

Dans la photométrie d'émission, les substances à analyser sont sous forme atomique. La source d'excitation est la flamme. Le spectre d'émission obtenu est caractéristique de l'élément. L'intensité de la radiation est proportionnelle à la quantité du corps en présence. Par cette méthode, on dose le sodium (flamme jaune), le calcium, le potassium et le lithium.

▸ Fluorimétrie

Les molécules, en absorbant de la lumière, passent à un niveau énergétique supérieur. Lorsqu'elles reviennent à leur niveau énergétique initial, elles émettent un rayonnement fluorescent. Ces molécules possèdent un noyau aromatique comme les vitamines, les catécholamines, les stéroïdes. L'appareillage utilisé est un fluorimètre.

▸ Néphélémétrie

La néphélémétrie est la mesure de la lumière diffusée par des particules en suspension dans un liquide. La diffusion des particules dépend de leur taille : plus les particules sont grosses, plus elles diffusent. Après immunoprécipitation, les protéines sériques sont dosées de cette manière.

▸ Opacimétrie

Son principe découle de la néphélémétrie : il s'agit de mesurer l'intensité du rayon lumineux qui n'a pas diffusé. La méthode est utilisée en bactériologie pour évaluer les concentrations de suspensions cellulaires.

Méthodes enzymatiques

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques qui sont spécifiques de leur substrat et de la réaction qu'ils catalysent. Pour être actifs, ils nécessitent souvent la présence de coenzymes.

Les méthodes de dosage enzymatiques font appel à différents principes :
- mesure de la disparition du substrat par dosage ou par étude de la cinétique de la réaction ;
- mesure de l'apparition du produit final par les mêmes procédés ;
- des propriétés particulières du coenzyme intervenant dans la réaction sont parfois utilisées : par exemple, dans le dosage de la glycémie au laboratoire ou dans les lecteurs de glycémie.

Ces méthodes enzymatiques ont pu être automatisées et sont fréquemment utilisées en laboratoire pour les analyses biochimiques : glycémie, cholestérol, triglycérides, urée, etc.

Méthodes immunochimiques

Les méthodes immunochimiques s'appuient sur la très grande spécificité antigène-anticorps.

Pour doser une molécule particulière contenue dans un liquide biologique, on utilise des anticorps spécifiques de cette molécule. Il y a formation d'un complexe antigène-anticorps qui est dosé. Son dosage se fait de différentes manières : par le poids du complexe immun formé, par précipitation sur gel, par immunoélectrophorèse, par utilisation d'antigène ou d'anticorps marqués (test ELISA), par néphélémétrie, etc.

Cette méthode est fiable, limite les « faux positifs » et les « faux négatifs » par la spécificité des anticorps formés. Pour une plus grande sécurité, on utilise des anticorps monoclonaux.

Ces méthodes, courantes au laboratoire, permettent le dosage de molécules présentes en faible quantité dans l'organisme comme les hormones, l'insuline, etc.

Elles permettent aussi d'établir le diagnostic de la rubéole, de la toxoplasmose, des hépatites, etc. et de réaliser des tests de grossesse, des tests HIV (test ELISA), etc.

Techniques de séparation et d'identification par famille

(réponse à la question 10)

Les différentes techniques de séparation et d'identification utilisables pour chaque famille (glucides, lipides, protides) sont réunies sur le tableau 4.

Méthode d'identification et de dosage	Glucides	Lipides	Protides
Précipitation		Différence de solubilité des sels de plomb (Pb) dans l'éther : insolubilité des sels d'acides saturés ou insaturés à haut poids moléculaire	• Addition de sels neutres • Modification du pH de la solution dans laquelle est dissout la protéine • Addition d'un solvant organique miscible à l'eau et à basse température
Chromatographie	• De partage sur papier ou de colonne : permet de séparer les oses • D'adsorption pour les dérivés méthylés ou acétylés • En phase gazeuse	• CPG et/ou SM • Sur papier en phase inverse • D'adsorption sur colonne de charbon, d'alumine ou de silice, permet la séparation des acides gras	• Par échange d'ions (pHi) • Par filtration

Méthode d'identification et de dosage	Glucides	Lipides	Protides
Électrophorèse			Électrophorégramme. C'est le caractère amphotère des protéines qui est utilisé : pHi
Méthodes enzymatiques	• Fermentation • Dosage enzymatique des milieux biologiques (glycémie, etc.)		
Colorimétrie	Liqueur de Fehling (réductimétrie)		Réaction à la ninhydrine Réaction du biuret
Distillation		Distillation fractionnée des esters méthyliques des acides gras	
Ultracentrifugation			La sédimentation est d'autant plus facile que la masse molaire est plus élevée
Propriété immunogène			Pouvoir antigénique des protéines
Extraction à contre-courant		Séparation des acides gras	
Polarimétrie	Pouvoir rotatoire		Pouvoir rotatoire

Tab. 4. **Différentes techniques utilisées pour les lipides, les glucides et les protéines.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

9. **Parmi les différentes méthodes d'identification et de dosage suivantes, lesquelles sont utilisables pour les glucides ?**
   a) Chromatographie.
   b) Électrophorèse.
   c) Colorimétrie.
   d) Distillation.

10. Quelle affirmation est inexacte ? Les méthodes de préparation d'un échantillon sont :
a) le broyage ;
b) l'homogénéisation ;
c) la chromatographie ;
d) l'éclatement cellulaire ;
e) la centrifugation.

11. La chromatographie est une technique analytique permettant :
a) la séparation d'un mélange ;
b) l'identification d'une molécule ;
c) la coupure de la molécule ;
d) la solubilisation des molécules.

12. Quelle affirmation est inexacte ? L'électrophorèse :
a) permet de séparer des composés ionisés en fonction de leur charge ;
b) permet de séparer des composés neutres sous l'influence d'un champ électrique ;
c) permet de séparer des composés ionisés sous l'influence d'un champ électrique.

13. L'électrophorèse permet la séparation :
a) des sucres ;
b) des protéines ;
c) des lipides ;
d) des acides gras.

14. Un échantillon représentatif :
a) correspond à la totalité de la production ;
b) correspond à une partie de la production ;
c) permet l'analyse du lot ;
d) n'est pas représentatif du lot produit.

15. Une méthode parmi les suivantes n'est pas une méthode optique. Laquelle ?
a) Photométrie d'émission.
b) Néphélémétrie.
c) Opacimétrie.
d) Chromatographie.
e) Fluorimétrie.

16. Quelle affirmation est inexacte ? Les méthodes immunochimiques :
a) permettent le dosage de molécules présentes en faible quantité dans l'organisme ;
b) utilisent la très grande spécificité antigène-anticorps ;
c) présentent cependant de nombreux « faux positifs » et « faux négatifs » ;
d) permettent le diagnostic de la rubéole, de la toxoplasmose, du HIV.

17. Quelle affirmation est inexacte ? Pour identifier et doser les glucides, on utilise les méthodes suivantes :
a) chromatographie ;
b) électrophorèse ;
c) fermentation ;
d) dosages enzymatiques ;
e) réductimétrie.

18. Les techniques de précipitation permettent la séparation des :

a) glucides ;
b) lipides ;
c) protides.

Réponses

9. *Méthodes pour les glucides : a) et c).*

10. *Méthode inexacte : c).*

11. *Chromatographie : a) et b).*

12. *Électrophorèse (technique) : b).*

13. *Électrophorèse (séparation) : b).*

14. *Échantillon représentatif : b) et c).*

15. *Méthode non optique : d).*

16. *Méthode immunochimique : c)*

17. *Méthode inexacte : b).*

18. *Techniques de précipitation : b) et c).*

CHAPITRE 3

Glucides

QUESTIONS

1. Qu'appelle-t-on un glucide ? Où les trouve-t-on dans la nature ?
2. Donner les rôles des glucides dans l'organisme humain.
3. Quelle est l'importance des sucres dans l'économie d'un pays ?
4. À quelle classe chimique appartiennent les oses ?
5. Citer les critères de classification des oses.
6. Compléter le tableau ci-dessous en utilisant la représentation de Fischer pour écrire les structures des sucres.

	CHO | H–C–OH | HO–C–H | H–C–OH | H–C–OH | CH_2OH				
Dénomination usuelle	**Glucose**	**Fructose**	**Ribose**	**Galactose**	**Mannose**
Série D ou L					
Aldose					
Cétose					
Pentose					
Hexose					
Classe					
Nombre de C asymétriques					

7. Décrire chimiquement le glucose. Le représenter selon la représentation de Fischer et de Haworth.

8. Qu'est-ce que le carbone anomère ?

9. Qu'est-ce que le pouvoir rotatoire d'un sucre ? Pourquoi un sucre présente-t-il cette propriété physique ?

10. Écrire les formules du D (+) galactose selon la représentation de Fisher et celle de Haworth (cycle pyrane).

11. Écrire les formules du D (–) fructose selon la représentation de Fisher et celle de Haworth (cycle furane).

12. Soit le β D (+) glucopyranose. Expliquer les appellations : β, D, (+), pyranose.

13. Qu'est-ce que la liaison osidique ?

14. Qu'est-ce que le pouvoir réducteur des sucres ? Décrire la liqueur de Fehling : sa composition, sa fonction.

15. Quelles sont les conditions à respecter pour qu'un sucre soit réducteur ? Parmi les sucres suivants, lesquels sont réducteurs ? Glucose, ribose, saccharose, maltose, cellulose, lactose.

16. Citer des réactions chimiques que peuvent subir des sucres. Qu'est-ce que le sorbitol ? Comment expliquer son effet laxatif ?

17. Donner le produit d'oxydation en C6 du β D (+) glucopyranose. Donner son nom et son rôle dans l'organisme humain.

18. Donner le nom, la structure et le rôle du produit d'estérification du β D (+) glucofuranose avec l'acide orthophosphorique.

19. Qu'est-ce que la fermentation alcoolique ?

20. Qu'est-ce que la fermentation lactique ?

21. Quel est le devenir des sucres dans le tube digestif ?
    - Citer le nom des enzymes responsables de l'hydrolyse des polyholosides suivants : saccharose, lactose, maltose, amidon, glycogène.
    - Pourquoi certains nourrissons sont-ils dits « intolérants au lactose » ?

22. Définir un holoside et un hétéroside.

23. Pour les diholosides suivants : le saccharose, le lactose, le maltose.
    - Donner leur composition.
    - Sont-ils réducteurs ? Justifier votre réponse.

24. L'amidon et le glycogène : Donner leur composition. Sont-ils réducteurs ?

25. La cellulose : donner sa composition. Pourquoi ne peut-il être hydrolysé par l'organisme humain ?

26. Citer d'autres polyholosides que les précédents.

27. Donner des exemples d'hétérosides.

28. Quelles sont les propriétés du glucose ayant un intérêt analytique ?

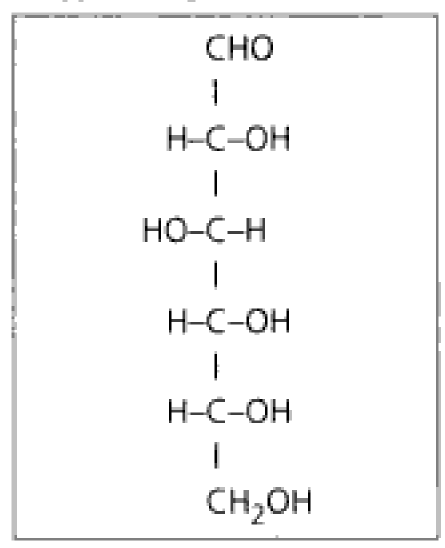
29. Y a-t-il d'autres molécules présentant un goût sucré, utilisé comme édulcorant ?

Définition et origine naturelle (réponse à la question 1)

Les glucides forment un groupe de composés très importants, aussi bien dans l'agroalimentaire et la pharmacie que dans l'industrie du textile ou du papier.

Ce sont des composés organiques comportant une fonction carbonylée (aldéhyde ou cétone) et des fonctions alcools sur les autres carbones de la molécule.

Fig. 3. **Formule semi-développée du glucose.**



Ils sont encore dénommés « sucres » du fait de leur goût sucré ou bien « hydrates de carbone ». Un grand nombre de composés répondent à la formule $Cn(H_2O)n$, mais il existe beaucoup d'exceptions. De plus, l'hydrogène et l'oxygène ne s'y trouvent absolument pas sous cette forme. Le terme « glucide » semble donc préférable.

Les glucides sont apportés par les végétaux qui les élaborent par la voie de la photosynthèse. Le saccharose n'existe pas à l'état pur dans la nature. Il n'existe que sous forme de miel et dans les fruits et doit être extrait de la canne à sucre ou de la betterave à sucre.

Rôles des glucides dans l'organisme humain (réponse à la question 2)

Très répandus chez les êtres vivants, les glucides y sont rencontrés :

- comme réserve énergétique :
  - soit immédiatement utilisable : glucose. Les formes libres et solubles des glucides sont des formes circulantes transitoires (glucose sanguin) ;
  - soit sous forme de réserve : amidon, glycogène (glucose stocké dans le foie et les muscles, sous forme de glycogène). En cas de jeûne glucidique, divers précurseurs comme les acides aminés sont convertis en glucose par la néoglucogenèse. En cas d'apports excessifs, l'organisme transforme le glucose en triglycérides déposés dans le tissu adipeux ;
- comme élément de soutien : participant à la structure des végétaux (cellulose), des arthropodes (chitine : deuxième polysaccharide par son abondance dans la nature, principal constituant de l'exosquelette dur des arthropodes), du tissu conjonctif des animaux supérieurs, acide hyaluronique ;
- pour leur rôle biologique important : comme constituants de métabolites variés et indispensables (nucléosides, acides nucléiques, coenzymes).

Importance des sucres dans l'économie d'un pays

(réponse à la question 3)

Les sucres ont un rôle économique important. Outre dans l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique (amidon, saccharose [en millions de tonnes par an]), les sucres interviennent aussi dans l'industrie :

- du papier : bois, cellulose (en milliards de tonnes par an) ;
- du textile : textile naturel (coton) ou artificiel (rayonne, viscose) ;
- des matières plastiques (Celluloïd, Rhodoïd), des explosifs, des adhésifs, etc.

Classe chimique des oses (réponse à la question 4)

Du point de vue chimique, on peut définir les glucides comme étant des polyhydroxyaldéhydes ou des polyhydroxycétones ou des composés qui en dérivent ou encore des polymères susceptibles de libérer ces mêmes composés par hydrolyse. On distinguera ainsi les oses ou sucres simples et les osides dont l'hydrolyse livre :

- uniquement des oses : les holosides ;
- des oses et des substances non glycosidiques nommées « aglycone » : les hétérosides.

Critères de classification des oses (réponse à la question 5)

Les oses sont classés selon le nombre de carbones et la nature de la fonction carbonylée. Le tableau 5 présente les principaux oses rencontrés en biochimie : le glucose, le fructose, le galactose, le mannose et le ribose.

Structures des oses (réponse à la question 6)

	CHO H–C–OH HO–C–H H–C–OH H–C–OH CH_2OH	CH_2OH CO HO–C–H H–C–OH H–C–OH CH_2OH	CHO H–C–OH H–C–OH H–C–OH CH_2OH	CHO H–C–OH HO–C–H HO–C–H H–C–OH CH_2OH	CHO HO–C–H HO–C–H H–C–OH H–C–OH CH_2OH
Dénomination usuelle	**Glucose**	**Fructose**	**Ribose**	**Galactose**	**Mannose**
Série Dou L	D	D	D	D	D
Aldose	Aldose		Aldose	Aldose	Aldose
Cétose		Cétose			
Pentose			Pentose		
Hexose	Hexose	Hexose		Hexose	Hexose
Classe	Aldohexose	Cetohexose	Aldohexose	Aldohexose	Aldohexose
Nombre de C asymétriques	4	3	3	4	4

Tab. 5. **Représentation de Fischer des structures des sucres.**

Chimie du glucose (réponse à la question 7)

Le glucose est constitué d'une chaîne de six carbones. Le premier porte la fonction aldéhyde (-CHO), les cinq autres sont porteurs d'une fonction alcool. Il y a quatre alcools secondaires, carbones asymétriques responsables du pouvoir rotatoire de la molécule. Le dernier carbone, le numéro 6, est une fonction alcool primaire :

$$CH_2OH–(CHOH)_4–CHO.$$

Tous les oses suivent cette règle. C'est la définition d'un ose. Le glucose est un aldose : sucre dont la fonction réductrice est l'aldéhyde. On parlera de « cétose » pour le fructose porteur d'une fonction cétone. Le sucre est constitué de six carbones : on parle donc d'un « hexose ». Pour cinq carbones, il s'agit d'un pentose. Le glucose appartient à la classe des aldohexoses et le fructose à celle des cétohexoses.

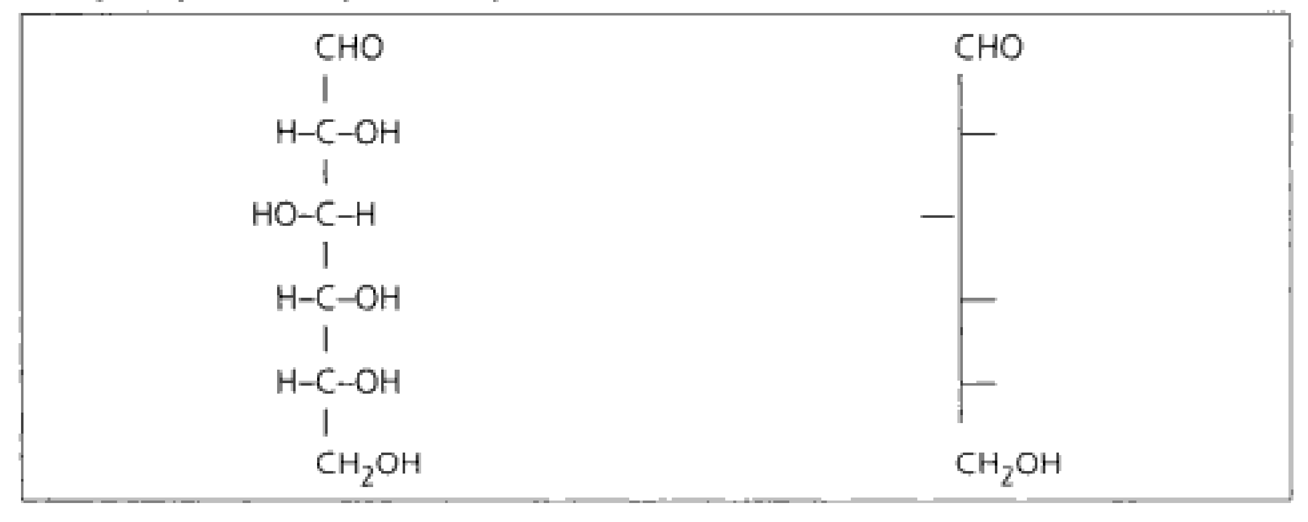
Représentation de Fischer

Le glucose contient quatre carbones asymétriques. Il existe 2^4 soit seize possibilités d'écrire ce sucre : une seule correspond au glucose, une autre au galactose (épimère du glucose en C4).

Un chimiste a réussi à trouver une représentation permettant de différencier toutes ces molécules. Elle porte son nom : la représentation de Fischer.

La fonction la plus oxydée est placée en haut. La chaîne carbonée est représentée par la barre verticale, chaque intersection avec les fonctions alcools correspond à un carbone de la chaîne. L'alcool primaire est toujours situé en bas. La position de l'hydroxyle porté par l'avant-dernier carbone définit l'appartenance du sucre à une série D, s'il est à droite de la chaîne carbonée, ou appartient à la série L s'il est placé à sa gauche. Les sucres les plus abondants dans la nature et qui nous intéressent en biochimie appartiennent à la série D. Le glucose naturel est le *D-glucose*.

Fig. 4. Le glucose : structure semi-développée et représentation de Fischer. Les hydroxyles sont représentés par les tirets (–).

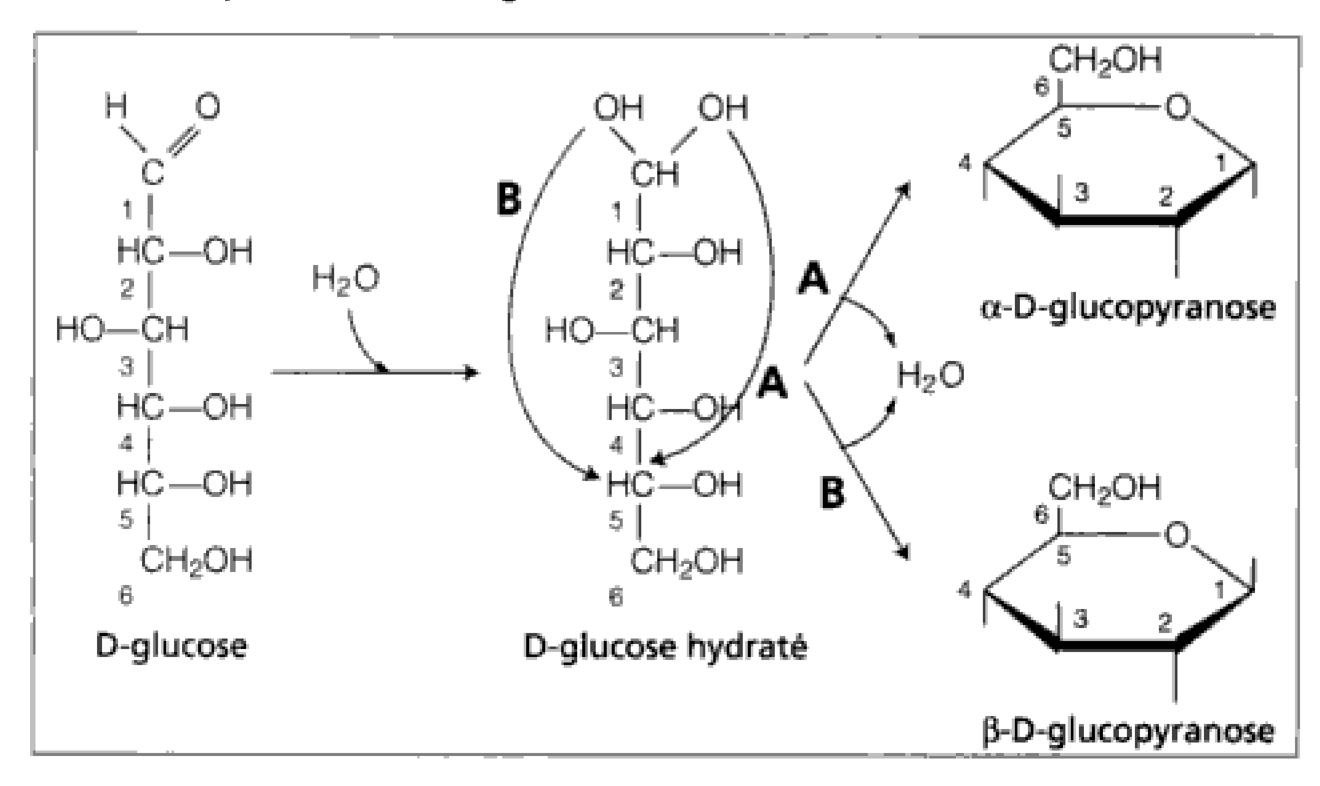


Représentation d'Haworth

Dans la nature, les molécules se trouvent toujours sous la forme la plus économique sur un plan énergétique. Le glucose se trouve majoritairement sous forme cyclisée : le carbone 1 (C1) est lié à l'avant-dernier carbone (le cinquième pour le glucose) par l'intermédiaire de l'atome d'oxygène. C'est le pont oxydique. Cette cyclisation se fait facilement car ces deux groupements sont proches l'un de l'autre dans l'espace (figure 5). Le carbone C1 devient alors un carbone asymétrique. Porteur de la fonction hémiacétalique, qui permet la cyclisation du sucre, il porte le nom de

« carbone anomère ». La création d'un carbone asymétrique supplémentaire mène à deux isomères, nommés « formes anomères ». Ces formes sont désignées par les lettres α et β.

Fig. 5. **Cyclisation en C5 du glucose.**



La cyclisation concerne le carbone C5 : le glucose est alors sous la forme d'un cycle à six côtés, nommé « forme pyranose », formé de six atomes dont cinq atomes de carbone et un d'oxygène : le glucopyranose.

La cyclisation peut également concerner le carbone C4 : le glucose est alors sous la forme d'un cycle à cinq côtés, nommé « forme furanose », formé de cinq atomes dont quatre atomes de carbone et un d'oxygène : le glucofuranose.

Pour ces deux formes cycliques, la représentation de Fischer est souvent abandonnée au profit d'une représentation plus proche de la réalité, la représentation d'Haworth : le cycle est supposé plan.

Fig. 6. **Les formes α et β du glucopyranose et l'α-D-glucofuranose.**

α-D-glucopyranose — β-D-glucopyranose — α-D-glucofuranose

La forme pyranose a une géométrie très voisine de celle du cyclohexane, la conformation la plus stable est également la forme « chaise ». Cela permet aussi de justifier que la forme β est plus stable que la forme α.

Le β-D-glucopyranose est ainsi la forme majoritairement rencontrée dans la nature.

Fig. 7. **La forme « chaise » du β-D-(+)-glucopyranose.**

L'équilibre est en faveur des formes cycliques (95 %). Cependant, en présence d'un réactif de la fonction aldéhydique, l'équilibre est vite déplacé vers la forme linéaire, révélant alors la fonction réductrice.

Pour des réactions chimiques concernant les fonctions alcools, elles se font sur la forme cyclisée des sucres. *Exemple :* la glucuroconjugaison du métabolisme qui permet d'éliminer par les urines des produits pas assez hydrophiles.

Carbone anomère (réponse à la question 8)

Il s'agit du carbone porteur de la fonction aldéhyde ou cétone. En biochimie, ce sera toujours le carbone C1 (fonction aldéhyde) ou C2 (fonction cétone). Il devient carbone asymétrique quand le sucre est sous forme cyclisée.

Pouvoir rotatoire d'un sucre (réponse à la question 9)

La présence de carbones asymétriques dans la molécule entraîne une propriété physique particulière : l'*isomérie optique*. On distingue deux isomères optiques qui dévient la lumière polarisée dans un sens opposé. L'isomère dit « (+)dextrogyre » dévie la lumière polarisée vers la droite, l'isomère dit « (-)lévogyre », vers la gauche. Cela correspond au pouvoir rotatoire de la molécule. Le glucose naturel est dextrogyre : D(+)glucose. Le fructose, lévogyre, est encore nommé « lévulose » : D(-)fructose.

Formules du D(+)galactose selon la représentation de Fischer et celle d'Haworth (cycle pyrane)

(réponse à la question 10)

Fig. 8. **Le galactose.**

Représentation de Fisher

Représentation de Haworth
α-D-galactopyranose

Formules du D(-)fructose selon la représentation de Fischer et celle d'Haworth (cycle furane)

(réponse à la question 11)

Fig. 9. **Le fructose.**

CH_2OH, O, CH_2OH

Représentation de Fisher

HOH_2C, O, CH_2OH, H, HO, H, OH, OH, H

α-D-fructofuranose

Représentation de Haworth

β, D, (+), pyranole (réponse à la question 12)

Soit le β-D-(+)-glucopyranose :

- β : l'hydroxyle du carbone anomère est placé au-dessus du plan.
- D : le groupement hydroxyle OH sur le C asymétrique en 5 est placé à droite.
- (+) : pouvoir rotatoire du sucre qui fait dévier la lumière polarisée vers la droite.
- Pyranose : la forme cyclique est un hexagone, grâce à un pont osidique C1/C5.

Liaison osidique (réponse à la question 13)

La « liaison osidique » désigne la jonction entre deux motifs dans un oside, qu'il s'agisse d'un holoside ou d'un hétéroside. C'est le nom de la liaison qui relie deux oses l'un à l'autre ou un ose à un aglycone. Cette liaison se fait en éliminant une molécule d'eau. La figure 10. présente le saccharose, encore nommé « sucre de table », constitué de glucose et de fructose.

Fig. 10. **Le saccharose : α-D-glucopyranose (1-2)β-D-fructofuranoside.**

CH_2OH, H, O, H, H, OH, H, HO, H, OH, O, CH_2OH, O, CH_2OH, H, HO, H, OH, H

Pouvoir réducteur des sucres, liqueur de Fehling

(réponse à la question 14)

Grâce à la fonction aldéhyde, les oses sont des réducteurs et réduisent des sels métalliques (en solution alcaline) jusqu'au stade métal ou jusqu'au degré d'oxydation infé-

rieur. La liqueur de Fehling (sel cuivrique Cu^{2+} maintenu en solution grâce à un tartrate double de Na et de K) de couleur bleu foncé est utilisée pour révéler cette propriété. En présence de l'ose, il y a décoloration de la liqueur de Fehling, puis apparition d'un précipité rouge brique de Cu_2O selon la réaction chimique suivante :

sucre réducteur R-CHO + 2 Cu^{2+} → sucre oxydé R-COOH + 2 Cu^{+}.

En milieu alcalin, on obtient :

$$2\ Cu^{+} + 2\ OH^{-} \rightarrow 2\ CuOH \rightarrow \underset{\downarrow}{\underline{Cu_2O}} + H_2O.$$

Cette méthode était utilisée pour doser le sucre dans le sang et les urines des patients diabétiques. Aujourd'hui, des méthodes enzymatiques, plus précises, sont privilégiées.

Conditions au pouvoir réducteur (réponse à la question 15)

Pour qu'un sucre présente un pouvoir réducteur, il faut que la fonction aldéhyde ou cétone soit disponible, c'est-à-dire qu'elle ne doit pas être engagée dans une liaison avec un autre sucre par exemple ou n'importe quelle autre structure.

Tous les oses simples sont réducteurs. Pour les polyholosides, il suffit d'une seule fonction réductrice libre pour que le sucre soit dit « réducteur ».

Une autre façon de présenter la chose est de rechercher l'hydroxyle du carbone anomère. S'il est sous forme OH, libre, le sucre est réducteur. S'il est engagé dans une fonction R-O-R', le sucre est dit « non réducteur ».

Parmi le glucose, le ribose, le saccharose, le maltose, la cellulose et le lactose, seul le saccharose est non réducteur.

Réactions chimiques subies par les sucres

(réponse à la question 16)

Plusieurs réactions sont possibles :

- Sans rupture de la chaîne carbonée :
  - concernant la fonction la plus oxygénée, elle peut être :
    - oxydée : formation d'une fonction acide carboxylique : *cf. supra* « Liqueur de Fehling » ;
    - réduite : hydrogénation réduisant l'aldéhyde et la cétone en fonction alcool successivement primaire et secondaire. On obtient ainsi un polyol ;
  - concernant les fonctions alcools, elles sont principalement :
    - estérifiées en particulier avec l'acide orthophosphorique formant le glucose-6-phosphate intervenant dans le métabolisme glucidique (cycle de Krebs) ;
    - oxydée : l'alcool primaire peut être oxydé en acide carboxylique par le métabolisme formant l'acide glucuronique responsable de la glucuroconjugaison.
- Dans la nature, les sucres subissent la fermentation alcoolique par des levures comme *saccharomyces* qui permet de transformer le saccharose en éthanol. Cette réaction est à l'origine de tous les alcools alimentaires (vins, bières, rhums, etc.) et de la fabrication du pain.

Sorbitol et effet laxatif

Le sorbitol est un polyol obtenu par réduction du glucose ou du fructose :

$HO\text{-}CH_2\text{-}(CHOH)_4\text{-}CH_2OH$.

Il est largement utilisé en pharmacie comme laxatif osmotique : les fonctions alcools forment des liaisons hydrogènes avec l'eau présente dans le tube digestif, augmentant le volume des selles et facilitant ainsi le péristaltisme intestinal.

Produit d'oxydation en C6 du β – D – (+) – glucopyranose (réponse à la question 17)

L'acide glucuronique joue un rôle dans l'élimination des déchets par les urines. Ce rôle s'appelle la « glucuroconjugaison ».

Produit d'estérification du β – D – (+) – glucopyranose avec l'acide orthophosphorique (réponse à la question 18)

Il s'agit du glucose-6-phosphate qui joue un rôle dans le métabolisme énergétique.

Fermentation alcoolique (réponse à la question 19)

Une solution de glucose abandonnée à l'air subit une réaction de fermentation, provoquée par le développement de micro-organismes (levures) et produisant une enzyme (la zymase). Elle aboutit à la formation d'alcool éthylique et d'anhydride carbonique :

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2\ CH_3CH_2OH + 2\ CO_2.$$

Exemple : la fermentation de la farine de blé permet la fabrication du pain. Les trous dans la mie correspondent à l'évaporation du CO_2 formé et participent à la légèreté d'un pain. L'alcool produit est éliminé lors de la cuisson.

Fermentation lactique (réponse à la question 20)

Cette fermentation se fait à partir du lactose, c'est-à-dire le lait, par différentes bactéries :

$$C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2\ CH_3CHOH\text{-}COOH.$$

L'acide lactique ainsi formé acidifie le milieu, ce qui entraîne la précipitation des protéines pour fabriquer du fromage ou des yaourts, etc. La choucroute est, elle aussi, issue de la fermentation lactique.

Devenir des sucres dans le tube digestif (réponse à la question 21)

En plus d'un rôle fonctionnel et structural, les sucres sont les carburants de l'organisme. Ils ne sont pas assimilés directement par l'organisme. Seul l'ose simple peut être assimilé par l'organisme. Les polyholosides formés de liaisons α (1-4) sont hydrolysés par des enzymes spécifiques à chaque polyholoside.

Enzymes et hydrolyse des polyholosides

L'hydrolyse des polyholosides comme le saccharose, le lactose, le maltose, l'amidon et le glycogène est possible grâce à l'intervention d'enzymes spécifiques.

Polyholoside	Enzyme
Saccharose	Saccharase = sucrase
Lactose	Lactase
Maltose	Maltase
Amidon	Amylase salivaire et pancréatique
Glycogène	Amylase

Tab. 6. **Enzymes responsables de l'hydrolyse des polyholosides.**

Les polyholosides sont hydrolysés progressivement dans le tube digestif. Cela permet un apport régulier du sucre dans le sang et le maintien de la glycémie. Il faut donc privilégier une alimentation riche en sucres lents (amidon) par rapport à une alimentation riche en sucres rapides (saccharose).

Intolérance au lactose

Certains nourrissons sont dits « intolérants au lactose ». Cela s'explique par une production de lactase insuffisante dans l'organisme. L'absence de cette enzyme dans l'organisme est responsable des indigestions du lait chez les nourrissons ou chez les personnes âgées. Le lactose n'est pas hydrolysé et reste dans le tube digestif. Combiné à l'eau par des liaisons hydrogènes, il provoque des diarrhées et des vomissements chez les plus jeunes. La non-assimilation du sucre associée aux troubles intestinaux mène à un risque de déshydratation et d'amaigrissement.

Holoside et hétéroside (réponse à la question 22)

Certains oses existent à l'état libre dans la nature (glucose, fructose), mais les structures glucidiques, associées soit entre elles (holosides), soit avec des substances diverses de nature non glucidiques nommées « aglycone » ou « génine » (hétérosides), se trouvent beaucoup plus fréquemment dans les produits naturels.

Diholosides (réponse à la question 23)

La composition et le pouvoir réducteur ou non du saccharose, du lactose et du maltose sont donnés dans le tableau 7.

	Composition	Pouvoir réducteur ou non
Saccharose	Glucose + fructose	Non réducteur
Lactose	Galactose + glucose	Réducteur
Maltose	Glucose + glucose	Réducteur
Amidon	(Glucose)n	Réducteur
Glycogène	(Glucose)n	Réducteur
Cellulose	(Glucose)n	Réducteur

Tab. 7. **Composition et pouvoir réducteur des diholosides.**

Amidon et glycogène (réponse à la question 24)

Amidon

C'est la forme de réserve glucidique chez les végétaux. Il y est présent à l'état de grains d'amidon dont la morphologie varie selon l'espèce végétale. Les espèces les plus riches en amidon constituent les principaux aliments glucidiques de l'homme (blé, maïs, riz, pommes de terre).

L'amidon est insoluble dans l'eau froide. Dans l'eau chaude, il se forme un empois utilisé notamment en industrie des colles et textiles.

Il est constitué d'amylose (15-30 %) et d'amylopectine (70-85 %).

Fig. 11. **Formules de l'amylose et de l'amylopectine.**

Glycogène

C'est la forme de stockage du glucose chez les animaux (au niveau hépatique et musculaire). La structure est la même que celle de l'amylopectine. Le glycogène est cependant souvent plus ramifié et comporte davantage de liaisons α-1-6-glucosidiques. Son poids moléculaire peut atteindre plusieurs dizaines de millions de daltons.

Cellulose (réponse à la question 25)

C'est le polysaccharide de soutien le plus répandu puisqu'il représente l'essentiel des parois des cellules végétales.

Fig. 12. **La cellulose.**

La cellulose est un polysaccharide linéaire constitué par des unités de D-glucopyranose reliées par des liaisons β(1-4), donc non hydrolysables par l'homme.

Les ruminants et divers insectes xylophages peuvent utiliser la cellulose car ils ont dans leur tube digestif des micro-organismes (protistes et bactéries comme *Trichonympha*) dont les enzymes (cellulase) hydrolysent ce polyoside.

Autres polyholosides (réponse à la question 26)

- Agar-agar E406 ou gélose E406 : extrait de l'algue rouge *Rhodophyceae*. Substitut de la gélatine.
- Alginate :
  - alginate de sodium E400 à E405 : gélifiant des préparations sans lait ;
  - alginate de calcium (Coalgan®) pour son pouvoir gonflant en milieux aqueux : il est hémostatique (Dosastéryl®), ouate hémostatique (US®, Stop-Hémo®).
- Carraghénate : E407, groupe hétérogène obtenu à partir de différentes algues rouges.

Exemples d'hétérosides (réponse à la question 27)

- Hétérosides anthracéniques utilisés comme laxatifs : aloès, cascara, bourdaine, séné, casse, rhubarbe.
- Hétérosides soufrés : moutarde.
- Hétérosides cardiotoniques : digitale pourpre et laineuse (digoxine et digitaline).
- Hétéroside flavoniques : ginkgo.
- Acide hyaluronique : lubrifiant dans les liquides synoviaux des articulations.
- Héparines : hétérosides anticoagulants naturels. Elles sont aussi utilisées partiellement hydrolysées en thérapeutique : ce sont les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Propriétés du glucose ayant un intérêt analytique (réponse à la question 28)

- Pouvoir rotatoire.
- Pouvoir réducteur (liqueur de Fehling).
- Absorption dans l'infrarouge.

Autres molécules à pouvoir édulcorant (réponse à la question 29)

Les principaux édulcorants sont présentés dans le tableau 8. Leur pouvoir sucrant est calculé sur la base du saccharose, correspondant à la référence 1.

Édulcorants	Pouvoir sucrant	Provenance
Édulcorants **naturels**		
Saccharose	1	Plantes saccharifères : canne, betterave, érable (= sucre de cuisine)
Fructose	1,1 à 1,3	Fruits, isomérisation du glucose
Glucose	0,7	Plantes amylacées (maïs, blé, pomme de terre), hydrolyse de l'amidon
Isoglucose	0,4 à 0,6	Isomérisation du glucose

Édulcorants	Pouvoir sucrant	Provenance
Galactose	0,3	Lait
Lactose	0,25	Lait
Maltose	0,6	Plantes amylacées (maïs, blé, pomme de terre), hydrolyse de l'amidon
Sucre inverti	1,15	Hydrolyse du saccharose
Miel	1,2 à 1,4	Transformation du sucre des fleurs par les abeilles
Succédanés du sucre		
Sorbitol	0,5 à 0,6	Hydrogénation du glucose
Xylitol	1	Xylanes du bois de bouleau
Maltitol	0,8 à 1	Hydrogénation du maltose
Mannitol	0,5 à 0,7	Hydrogénation du mannose ou réduction du sucre inverti
Lycassin	0,75	Amidons de maïs ou de pomme de terre
Isomalt saccharose	0,5	Hydrogénation de l'isomaltose provenant du
Édulcorants intenses		
Saccharine	300 à 400	Acide orthosulfimide benzoïque synthétisé à partir du toluène
Aspartam	100 à 200	Dipeptide : aspartyl-phénylalanine méthylester
Acésulfame	100 à 200	Dihydro-oxathiazin dioxide synthétisé à partir du tribultyl -acéto acétate

Tab. 8. **Pouvoir sucrant et provenance des édulcorants.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

22. Quelle affirmation est exacte ? Un cétohexose est formé :

a) de six oses et une fonction cétone ;
b) de six fonctions cétone ;
c) de six carbones et une fonction cétone ;
d) de cinq carbones et une fonction cétone ;
e) de six fonctions alcools.

23. Quelle affirmation est exacte ? Le pouvoir rotatoire des oses :

a) permet de relier deux oses ;
b) est mis en évidence par la liqueur de Fehling ;
c) est mis en évidence par la déviation de la lumière ;
d) provoque un dégagement d'O_2 ;
e) est mis en évidence par la fermentation.

24. Quelle affirmation est exacte ? Le pont osidique :

a) est une liaison intramoléculaire ;
b) relie un ose et une génine ;
c) relie deux oses entre eux ;
d) est une liaison entre deux carbones d'un même ose ;
e) concerne toujours le carbone anomère.

25. Quelle affirmation est inexacte ? Le saccharose :

a) peut être hydrolysé ;
b) possède un pouvoir réducteur ;
c) s'hydrolyse en fructose et en glucose ;
d) est un diholoside ;
e) correspond au sucre de table.

26. Quelle affirmation est inexacte ? Le lactose :

a) est souvent utilisé comme excipient dans la préparation officinale des gélules ;
b) est le principal sucre du lait ;
c) est un diholoside ;
d) est constitué de glucose et de fructose ;
e) est constitué de glucose et de galactose.

27. Parmi les composés suivants, quel est celui qui répond à toutes les propositions suivantes : possède six atomes, réduit la liqueur de Fehling, est obtenu par hydrolyse du saccharose, est dextrogyre ?

a) le ribose ;
b) le mannose ;
c) le fructose ;
d) le glucose ;
e) le galactose.

28. Après la digestion d'un morceau de gâteau contenant de la farine et du sucre de table, les principaux glucides qui pénètrent dans le sang sont :

a) le glucose ;
b) le lévulose ;
c) le ribose ;
d) le galactose ;
e) le maltose.

29. Quelle affirmation est inexacte ? Les sucres sont :

a) stockés sous forme de glycogène dans l'organisme ;
b) stockés dans le cerveau ;
c) stockés dans le foie et les muscles ;
d) indispensables au fonctionnement du SNC ;
e) rarement sous forme d'ose dans la nature.

30. Parmi les différentes méthodes d'identification et de dosage suivantes, lesquelles sont utilisables pour les glucides ?
   a) Chromatographie ;
   b) Électrophorèse ;
   c) Colorimétrie ;
   d) Distillation ;
   e) Relargage.

31. Qu'est-ce que le procédé de fermentation alcoolique ? Donnez un exemple.

32. Donnez la définition d'un hétéroside.

33. Les sucres de réserve :
   a) quel est le nom du sucre de réserve dans le monde végétal ?
   b) quel est le nom du sucre de réserve chez l'homme ?
   c) dans quel organisme est-il fabriqué ?

Réponses

22. *Cétohexose : d).*

23. *Pouvoir rotatoire des oses : c).*

24. *Pont osidique : c).*

25. *Saccharose : b).*

26. *Lactose : d).*

27. *Composé : d).*

28. *Principaux glucides : a) et b).*

29. *Sucres : b).*

30. *Méthodes d'identification et de dosage : a) et c).*

31. *Fermentation alcoolique : transformation par des levures de sucre (glucose) en alcool éthylique.* Exemple : *le sucre de raisin donne le vin.*

32. *Hétéroside : holoside plus aglycone (génine).*

33. *Les sucres de réserve : a) Amidon. b) Glycogène. c) Foie.*

CHAPITRE 4

Lipides

QUESTIONS

1. Définir un lipide.
2. Donner les 2 classifications des lipides.
   a) Classification selon la composition élémentaire.
   b) Classification selon une propriété chimique commune.
3. Schématisation de la constitution des lipides complexes et des lipides simples.
4. Quels sont les rôles des lipides dans l'organisme humain ? Développer votre réponse.
5. Qu'est-ce qu'un acide gras ? Rappeler leur nomenclature.
6. Qu'est-ce qu'un oméga-3 ou oméga-6 ?
7. Citer certains acides gras et plus spécifiquement un acide gras essentiel.
8. Donner la différence entre un acide gras saturé et un acide gras de même nombre de carbone, insaturé. Comment peut-on passer de l'insaturé au saturé ? Quelles sont les différences dans leurs propriétés physiques ?
9. Quelles sont les propriétés physiques des acides gras ? Développer.
10. Différentier huiles et graisses.
11. Définir le rancissement.
12. Définir la siccativité.
13. Définir l'indice d'iode. Que permet-il de vérifier ?
14. Qu'est-ce qu'un glycéride ?
15. Qu'est-ce que la réaction de saponification ?
16. Citer les propriétés physicochimiques des triglycérides selon leur composition en acides gras saturés et/ou insaturés.
17. Qu'est-ce qu'un céride ?
18. Qu'est-ce que la lécithine ? Donner un exemple d'aliment en contenant. Pour quelle propriété est-elle utilisée en agro-alimentaire ?

19. **Que sont les sphingolipides ?**

20. **Définir et citer 2 stérides.**

21. **Le cholestérol : définir et donner ses rôles dans l'organisme humain.**

22. **Quel est le devenir des Lipides dans le tube digestif ? Citer le nom des enzymes responsables de l'hydrolyse des lipides.**

Définition (réponse à la question 1)

Le terme de « lipide » ou « matière grasse » est une appellation générale qui regroupe toutes les molécules insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques (benzène, éther, acétone, etc.). Il réunit un groupe très hétérogène de molécules chimiques. Nous ne nous intéresserons, dans ce chapitre, qu'aux familles ayant un intérêt en biochimie et, plus particulièrement, aux acides gras.

Classifications des lipides (réponse à la question 2)

Classification selon la composition élémentaire

▸ Lipides simples

Ce sont les composés formés de C, d'H et d'O. Ils sont constitués de trois grandes familles :

- les glycérides ou acylglycérols : esters d'acides gras et de glycérol ;
- les cérides : esters d'acides gras et d'alcools gras, à poids moléculaire élevé (origine animale ou végétale : cire d'abeille) ;
- les stérides : esters d'acides gras et de stérol (dont le principal représentant est le cholestérol).

▸ Lipides complexes

En plus de C, d'H et d'O, ces lipides contiennent du S, du P et du N.

- Glycérophospholipides : lipides phosphorés (acides phosphatidiques) :
  - phosphatidylcholines (lécithines) ;
  - phosphatidyléthanolamines et phosphatidylsérines (céphalines).
- Sphingolipides lipides azotés :
  - céramides, sphingolipides ;
  - sphingomyéline (possèdent N et P).

Classification selon une propriété chimique commune

Lorsque le lipide est sous forme d'ester ou d'amide, il peut être hydrolysé, donnant naissance à l'acide gras (AG) et à l'alcool ou l'amine. Réalisée en milieu alcalin, l'hydrolyse s'appelle une « saponification ». La classification des lipides peut se faire selon que la molécule est ou non saponifiable.

- Lipides saponifiables : glycérides, stérides, cérides, glycérophospholipides, sphingolipides.
- Lipides insaponifiables : terpènes, stéroïdes, prostaglandines.

Schématisation de la constitution des lipides complexes et des lipides simples (réponse à la question 3)

Le tableau 9. propose une schématisation de la construction des lipides simples et complexes.

	Fixé à	Forme	Réagit à	Forme		Appartient à la famille des
Acides gras saturés ou insaturés	Alcools gras	Cérides (cires en général)				Lipides simples
	Cholestérol	Stérides				
	Glycérol	Triacylglycérols				
	3-glycéro-phosphate	Acide phosphatidique	Choline $HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_3^+$	Lécithine = phosphatidyl-choline (constituant des molécules de transport des lipides dans le plasma)		Lipides complexes
			Sérine $HO\text{-}CH_2\text{-}CH(COOH)\text{-}NH_2$	Phosphatidylsérine	Céphaline (présence importante dans le cerveau)	
			Éthanolamine $HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH_2$	Phosphatidyléthanolamine		
			Inositol	Phosphatidylinositol		
	Sphingosine $HO\text{-}CH_2$ $\text{-}CH(NH_2)$ $\text{-}CH(OH)\text{-}CH$ $=CH\text{-}(CH_2)_{12}$ $\text{-}CH_3$	Céramides	Polyosides à acide sialique	Gangliosides		
			Oses	Cérébrosides	(Présence importante dans le cerveau)	
			Choline $HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N(CH_3)_3^+$	Sphingomyéline (constituants membranaire, en particulier de la gaine de myéline et des nerfs)		

Tab. 9. **Construction des lipides simples et des lipides complexes.**

Rôles des lipides dans l'organisme (réponse à la question 4)

Dans l'organisme humain, les lipides ont des fonctions différentes selon leur nature et leur distribution :

- les *lipides de réserve* : ils se trouvent dans les tissus adipeux de l'organisme ; ce sont des substances de réserve capables de fournir de l'énergie (puisque l'oxydation de 1 g de lipides libère 38 kJ = 9 kcal contre 1 g de glucide = 4 kcal) ;
- les *lipides de structure* : ce sont des constituants essentiels (les bicouches membranaires) ; glycérophospholipides, sphingomyélines, glycolipides, cholestérol ;
- les *lipides fonctionnels* : les hormones lipophiles, les prostaglandines, les vitamines liposolubles sont des médiateurs cellulaires.

Acide gras (réponse à la question 5)

Définition

Les acides gras sont des lipides simples. Ce sont des acides monocarboxyliques, à chaîne linéaire non ramifiée comprenant un nombre pair d'atomes de carbone (entre quatre et quarante). Ils peuvent être saturés ou insaturés, parfois hydroxylés ou ramifiés, ou cycliques.

- Acide gras saturé : CH_3-$(CH_2)_n$-COOH.
- Acide gras mono-insaturé : CH_3-$(CH_2)_n$-CH=CH-$(CH_2)_{n'}$-COOH.
- Acide gras polyinsaturé : CH_3-$(CH_2)_n$-[CH=CH-(CH_2)]$_m$-$(CH_2)_{n'}$-COOH.

Nomenclature

Les acides gras sont désignés soit :

- par un nom usuel en rapport avec leur origine (acide oléique isolé de l'olive) ;
- par la nomenclature officielle des acides carboxyliques (*voir* chapitre « Chimie organique ») ;
- par une dénomination tenant compte de la filiation naturelle des acides gras à partir d'un précurseur commun.

Développons cette dernière possibilité : la chaîne principale sera numérotée à partir du méthyle, appelé « oméga (ω) » ou « n ».

Exemple d'écriture simplifiée avec l'acide arachidonique ou :

- acide 5.8.11.14 eïcosatétraénoïque : eïcosa = 20 carbones ; tétraén = quatre doubles liaisons sur les carbones 5.8.11 et 14 comme indiqué ;
- C20 : 4 ω6 : Cx : y = acide gras à X carbones et à Y doubles liaisons ; ω6 = la première double liaison est située sur le sixième carbone à partir du méthyle terminal :

$$CH_3\text{-}(CH_2)_4\text{-}[CH{=}CH\text{-}(CH_2)]_4\text{-}(CH_2)_2\text{-}COOH$$

Oméga-3 ou oméga-6 (réponse à la question 6)

Dans le langage courant, on utilise les termes d'« oméga-3 » ou d'« oméga-6 » pour désigner les acides gras insaturés dont la première double liaison se trouve respectivement sur le troisième ou le sixième carbone à partir du méthyle terminal. Les oméga-3 et -6 sont réputés pour leur action protectrice contre les maladies cardiovasculaires et le fonctionnement du cerveau.

Acides gras essentiel (réponse à la question 7)

Parmi les acides gras, citons l'acide oléique (C18 : 1 ω9). Il s'agit d'un acide gras important sur le plan métabolique puisqu'il sert de précurseur aux trois séries d'acides gras que l'on retrouve dans l'organisme :

- la série linoléique ω6 avec l'acide arachidonique ;
- la série alpha-linolénique en ω3 avec l'acide cervonique ;
- la série poly- et mono-insaturée en ω9 avec l'acide nervonique.

Les acides gras dits « essentiels » sont nécessaires à diverses fonctions : croissance, cicatrisation de la peau ; ils sont précurseurs d'agents agrégants plaquettaires (thromboxane, prostaglandine fabriquée à partir de l'acide arachidonique). Ceux de la série ω6 sont apportés par les huiles, à l'exception de l'acide arachidonique, uniquement d'origine animale.

Exemples : acide linoléique (C18 : 2 ω6) ; acide linolénique (C18 : 3 ω6) ; acide archidonique (C20 : 4 ω6) ; acide alpha-linolénique (C18 : 3 ω3).

Acide gras saturé et acide gras insaturé (réponse à la question 8)

La différence entre un acide gras saturé et un acide gras insaturé, de même nombre de carbone, porte sur la présence (acide gras insaturé) ou non (acide gras insaturé) de double liaison dans la molécule.

L'hydrogénation catalytique permet de passer d'un acide gras insaturé à un acide gras saturé.

Le point de fusion s'élève et les huiles deviennent solides. L'hydrogénation vise à obtenir à partir d'huiles liquides des graisses solides comme les margarines. On peut également obtenir des graisses saturées plus stables, à conservation plus longue (ex. : des huiles de poisson). Cependant, l'hydrogénation des huiles diminue les qualités nutritionnelles car elle affecte les acides gras polyinsaturés et elle produit des acides gras trans.

Propriétés physiques des acides gras (réponse à la question 9)

- Le *point de fusion* : une propriété physique importante des acides gras est leur point de fusion. Celui-ci est d'autant plus bas que le nombre de doubles liaisons est élevé. Le point de fusion augmente avec la longueur de la chaîne. À température ordinaire, les acides gras sont liquides jusqu'à dix atomes de C.
- Le *point d'ébullition* : il augmente avec la longueur de la chaîne, les doubles liaisons l'influencent peu.
- La *densité* : les acides gras, comme tous les lipides possèdent un grand nombre d'atomes légers : C, H. Les molécules sont volumineuses, mais peu denses. C'est pourquoi la masse volumique des acides gras est inférieure à l'eau : c'est-à-dire que les lipides flottent sur l'eau !
- La *solubilité* : les acides gras sont insolubles dans l'eau sauf pour les premiers de la série. C'est la conséquence de la constitution des acides gras en deux zones :
  - une chaîne carbonée, comparable à celle des hydrocarbures, et hydrophobe ;
  - un groupement carboxylique terminal polaire, ionisé et hydrophile.

Huiles et graisses (réponse à la question 10)

Toutes deux sont des matières grasses. La différence se fait sur le point de fusion des composés :

- les huiles sont fluides à température ambiante ;
- les graisses sont solides à température ambiante.

Les huiles ont ainsi un point d'ébullition plus bas que celui des graisses : à température ambiante, elles fondent avant les graisses. Les huiles (le plus souvent d'origine végétale) contiennent plus d'acides gras insaturés que les graisses (le plus souvent d'origine animale).

Rancissement (réponse à la question 11)

Les huiles riches en acides polyinsaturés rancissent en vieillissant. Le rancissement est dû à une oxydation à l'air qui est d'autant plus aisée s'il existe des doubles liaisons conjuguées. Il y a formation de peroxydes qui se scindent ensuite en aldéhydes malodorants.

Siccativité (réponse à la question 12)

La siccativité correspond à une résinification d'huiles très polyinsaturées : elles se polymérisent à l'air, surtout en présence d'activateurs (Mn^{2+}, Pb^{2+}, Co^{2+}). Les peroxydes formés sont les précurseurs de réseaux macromoléculaires tridimensionnels. En même temps, sont libérés du monoxyde et du dioxyde de carbone, des aldéhydes et des acides volatils (application en peinture).

Indice d'iode (réponse à la question 13)

Les halogènes (iode, brome, chlore) se fixent sur les doubles liaisons éthyléniques. L'iode se fixe lentement sur les doubles liaisons. En revanche, les composés halogénés de l'iode (ClI, BrI) réagissent rapidement. La mesure de la quantité d'iode fixée sur les doubles liaisons des corps gras constitue l'indice d'iode : nombre de grammes d'halogène exprimé en iode sur les doubles liaisons de 100 g de lipides. L'indice d'iode est constant pour une matière grasse pure.

Sa détermination confirme ou non la pureté d'une matière grasse utilisée dans un aliment. Cette méthode d'analyse figure à *La Pharmacopée française* dans la monographie sur l'huile d'olive.

Glycéride (réponse à la question 14)

Le glycéride fait partie des lipides simples. Il correspond aux lipides alimentaires. Les glycérides sont des composés obtenus par estérification des fonctions alcool du glycérol par des acides gras et l'on distinguera des mono-, des di- et des triacylglycérols ou triglycérides. Ils diffèrent par la nature et la position des acides gras estérifiés. Pour indiquer la position, on désignera les atomes de carbone du glycérol par 1, 2 ou 3. La plupart des triglycérides sont hétérogènes, c'est-à-dire qu'il est exceptionnel que les trois hydroxyles du glycérol soient estérifiés par le même acide. On trouve le plus souvent deux ou trois acides gras différents avec, cependant, des exceptions (ex. : huile de ricin, etc.).

Fig. 13. **Structures chimiques des mono-, di- et triglycérides.**

$^{1}CH_2–O–R$	$^{1}CH_2–O–H$	$^{1}CH_2–O–R$	$^{1}CH_2–O–R$	$^{1}CH_2–O–R$
$^{2}CH–O–H$	$^{2}CH–O–R'$	$^{2}CH–O–R'$	$^{2}CH–O–H$	$^{2}CH–O–R'$
$^{3}CH_2–O–H$	$^{3}CH_2–O–H$	$^{3}CH_2–O–H$	$^{3}CH_2–O–R'$	$^{3}CH_2–O–R''$
Monoglycéride ou monoacylglycérol		Diglycéride ou diacylglycérol		Triglycéride ou triacylglycérol

Les glycérides sont présents dans la quasi-totalité des tissus des êtres vivants, mais sont particulièrement abondants dans le tissu adipeux (où ils peuvent représenter plus de 90 % des lipides). Ils sont souvent présents dans les cellules à l'état liquide sous forme d'inclusions cytoplasmiques.

Dans la nature, les mono- et diglycérides sont peu abondants, ils représentent les intermédiaires de synthèse ou les produits de dégradation. La présence de trois acides gras différents conduit à de nombreuses isoméries.

Réaction de saponification (réponse à la question 15)

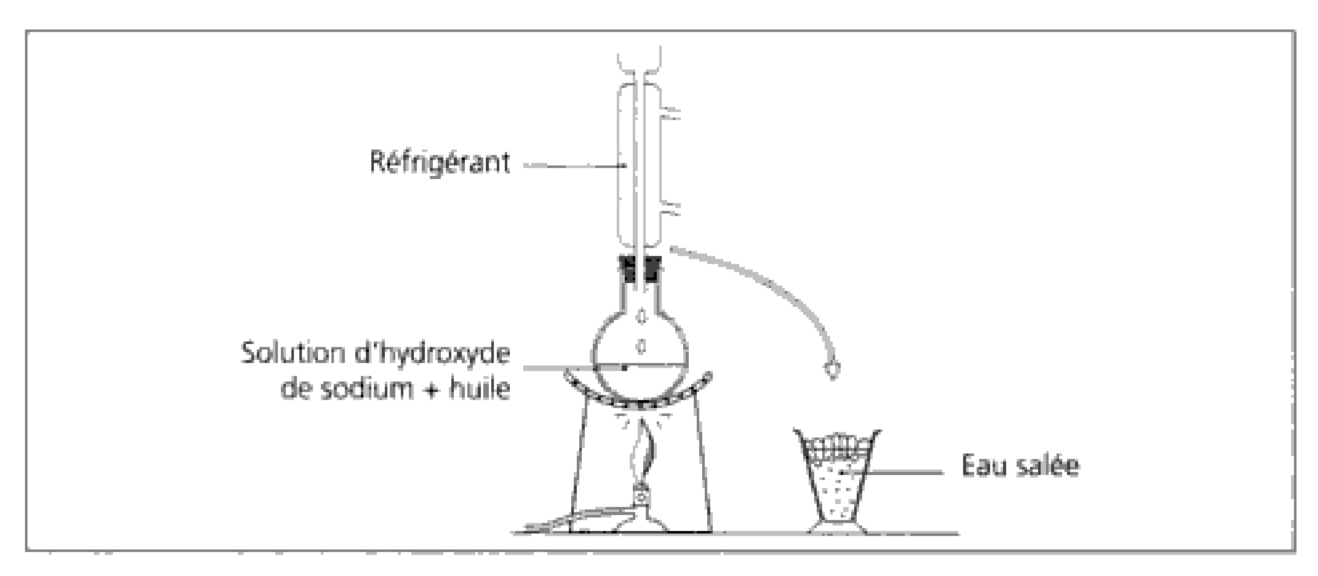
Il s'agit d'une hydrolyse en milieu alcalin (KOH ou NaOH) d'un glycéride menant à l'obtention du glycérol ($HOCH\text{-}CH_2OH\text{-}CHOH$) et d'un mélange de carboxylates de sodium ou de potassium :

$$R\text{-}COO\text{-}CH_2\text{-}CH\ (OOCR')\text{-}CH_2OOC\text{-}R'' + 3\ KOH$$

$$\longrightarrow HOCH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_2OH + RCOO^-K^+ + R'COO^-K^+ + R''COO^-K^+$$

Cette réaction permet la préparation des sels alcalins des acides gras encore nommés « savons » puisqu'il s'agit du procédé ancestral de fabrication du savon. Le savon de Marseille est obtenu par mise en réaction d'huile d'olive et de laurier avec de la soude ou de la potasse. Ce procédé de fabrication date de la Gaule et est à l'origine des savons et lessives.

Fig. 14. **Préparation d'un savon (saponification d'un corps gras).**



Une solution alcoolique de soude et d'huile est portée à reflux pendant trente minutes au moins. La solution est ensuite versée dans une solution d'eau salée saturée. Cette opération porte le nom de « relargage ». Elle permet d'isoler le savon formé. En présence d'excès d'ions Na^+, le savon précipite.

Propriétés physico-chimiques des triglycérides

(réponse à la question 16)

Selon leur composition en acides gras saturés et/ou insaturés, les propriétés physico-chimiques des triglycérides diffèrent (tableaux 10 et 11).

Propriétés physiques		
	Esters d'acides gras saturés	Esters d'acides gras insaturés
Solubilité	Insoluble dans l'eau Soluble dans les solvants organiques	
Densité	Inférieure à 1 ($d < 1$)	
Point de fusion	Supérieure pour une même longueur de chaîne	Inférieure pour une même longueur de chaîne
Point d'ébullition	Augmente avec la longueur de la chaîne carbonée. Peu d'influence de la présence ou non de double liaison	

Tab. 10. **Propriétés physiques des triglycérides.**

Propriétés chimiques		
	Esters d'acides gras saturés	Esters d'acides gras insaturés
• Dues à la présence de doubles liaisons : réaction d'addition		
– d'hydrogène :		Hydrogénation catalytique
– d'oxygène :		Rancissement Siccativité
– d'halogènes :		Indice d'iode
• Dues à la présence de la fonction ester carboxylique	Transestérification Hydrolyse Saponification (hydrolyse alcaline)	

Tab. 11. **Propriétés chimiques des triglycérides.**

Céride (réponse à la question 17)

Un céride fait partie de la famille des lipides simples. Les cérides sont des esters d'acide et d'alcool de haut poids moléculaire (PM) qui se rencontrent chez les animaux (cire d'abeille, blanc de baleine, cire de laine) et les végétaux (enduits des feuilles de chou, de fruits). Ils ont jusqu'à 50 atomes de carbone formés par l'union d'acides gras et d'alcools à longues chaînes.

Exemple :

le palmitate de cétyle : $CH_3\text{-}(CH_2)_{14}\text{-}CO\text{-}O\text{-}(CH_2)_{15}\text{-}CH_3$

Les cires sont souvent solides, mais on en connaît au moins une qui est liquide : l'huile de jojoba. Son intérêt industriel (cosmétologie) est tel que certains pays en ont récemment institué d'importantes cultures.

Les cires sont solubles dans le benzène, le chloroforme, etc. Elles sont insolubles dans l'eau.

Leur rôle le plus évident est celui de protecteur des tissus animaux ou végétaux par imperméabilisation.

Les cires sont des mélanges complexes qui, en plus des esters cités *supra*, renferment aussi des alcools et des acides libres et souvent un taux élevé d'hydrocarbures.

Lécithine (réponse à la question 18)

Définition

Phosphatidylcholines (lécithines) : elles renferment du glycérol et de l'acide orthophosphorique unis sous forme d'acide glycérophosphorique. Dans les composés naturels, c'est toujours l'acide glycéro-3-phosphorique que l'on rencontre.

Constituant des lipoprotéines, les lécithines et phospholipides : ils participent à la construction des membranes biologiques (bicouches phospholipidiques). On les retrouve dans les lipides de réserve de l'œuf et dans la forme de transport des lipides du plasma (HDL et LDL).

Propriétés utilisées en agroalimentaire

Propriétés émulsifiantes et antioxydantes des glycérophospholipides : le pôle hydrophile de la molécule s'hydrate, gonfle dans l'eau et favorise le foisonnement et l'émulsification. Les applications sont nombreuses : fabrication des mayonnaises avec la lécithine des œufs, addition de lécithine de soja aux margarines et au chocolat comme agent de texture. En raison de leur grande richesse en acide linoléique, les lipides polaires du soja sont des antioxydants (E322 additif).

Sphingolipides (réponse à la question 19)

Ce groupe diffère des glycérophosphatides par le remplacement du glycérol par la sphingosine (amino-glycol éthylénique en C18). La sphingosine est liée à un acide gras par sa fonction amine formant un céramide. La liaison est donc une fonction amide et non une fonction ester comme dans les glycérides, les stérides ou les phosphatides. L'acide gras peut être à longue chaîne, ayant ou non une fonction hydroxyle sur le carbone 2. Les céramides ont été trouvés en petites quantités à l'état libre dans de nombreuses cellules eucaryotes et procaryotes. Les sphingolipides sont d'importants constituants membranaires, en particulier de la gaine de myéline des nerfs. Ils forment les glycolipides membranaires. Ce sont aussi des marqueurs de surface, marqueurs antigéniques des groupes sanguins érythrocytaires A, B et O :

- cérébrosides (oses : galactoside, glucose) ;
- sphingomyéline (possèdent N et P ; choline) : dans les membranes cellulaires ;
- gangliosides (galactoside, glucose, N-acétylosamine) : le cerveau en est riche ;
- sulfatides (galactoside).

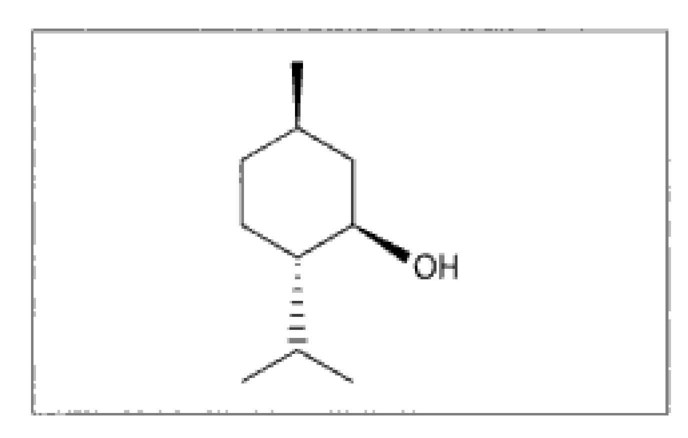
La détermination du rapport lécithine-sphingomyéline du liquide amniotique permet d'apprécier la maturité pulmonaire du fœtus et les risques de détresse pulmonaire (maladie des membranes hyalines).

Stérides (réponse à la question 20)

Les stérides sont des esters d'acides gras et d'alcools à poids moléculaire élevé : les stérols. Les stérols sont apparentés à une famille biologique assez homogène : les stéroïdes. Dans ce groupe, on rencontre les acides biliaires, le cholestérol, les hormones sexuelles et corticosurrénales, les vitamines D, les aglycones des hétérosides cardiotoniques. Tous ces dérivés résultent de la polycondensation d'unités d'isoprène en C5 (C_5H_8).

Il existe des molécules naturelles apparentées aux lipides en raison de leurs propriétés physico-chimiques (insolubilité dans l'eau, solubilité dans les lipides) et de leur origine commune avec les acides gras. Ces composés appartiennent à la famille des terpènes (huiles essentielles). Un grand nombre de terpènes ont été isolés dans le règne végétal ou animal. Ils constituent des essences aromatiques (citron, menthe, camphre), des vitamines liposolubles (A, D, K, E), des alcools cycliques, stérols, des hormones stéroïdes, des détergents naturels (les sels biliaires).

Fig. 15. **Formule d'un terpène : le menthol.**



Cholestérol (réponse à la question 21)

Définition

Isolé dès la fin du XVIIIe siècle, à partir des calculs biliaires, le cholestérol est un alcool polycyclique. Dans l'espace, la molécule est très encombrante, c'est pourquoi elle rigidifie les membranes biologiques.

Fig. 16. **Le cholestérol.**

Cholestérol

CH_3 CH_3 CH_3

Alcool II^{aire}

HO

CH_3 CH_3

Insoluble dans l'eau, lévogyre, il est extrait des tissus par les solvants polaires et l'éthanol à chaud. Dans les milieux biologiques, il existe à l'état libre (calculs biliaires et biogénèse des hormones stéroïdiques) et estérifié.

La caractérisation du cholestérol et le dosage se font par de nombreuses méthodes colorimétriques ou enzymatiques. La chromatographie en phase gazeuse (CPG) est également une méthode de caractérisation.

Rôle dans l'organisme

Le cholestérol est une molécule indispensable à toutes les cellules. Le cholestérol peut être élaboré par tous les tissus, mais le foie et les glandes endocrines sécrétrices d'hormones stéroïdes en sont les plus gros producteurs. C'est un précurseur de la vitamine D, des acides biliaires et des hormones stéroïdiennes. Il est présent dans les lipoprotéines du sang (HDL, LDL). C'est un constituant des membranes responsables de leur rigidité et étanchéité.

Malheureusement, il n'existe pas d'organe de stockage de cette molécule, de sorte que toute synthèse excessive est dangereuse car génératrice de dépôts tissulaires (athérome).

Le cholestérol se retrouve dans de nombreux aliments : jaune d'œuf, viande, huiles et foie de poisson, beurre, lait entier (et de ce fait, fromages), etc.

Les stérols végétaux n'ont pas d'effets sur l'élévation du cholestérol plasmatique. Ils seraient protecteurs car ils freinent l'absorption du cholestérol.

Hydrolyse des lipides dans le tube digestif

(réponse à la question 22)

Les lipides ne peuvent être absorbés directement par l'organisme : ce sont de trop grosses molécules qui, de plus, sont hydrophobes. Ils doivent être préalablement émulsionnés par les sels biliaires, comme les gouttes d'huile dans une vinaigrette. Il se forme des micelles (gouttelettes minuscules de 0,5 micron en suspension dans le milieu aqueux du tube digestif). Les lipases et les phospholipases produites par le pancréas hydrolysent ensuite les lipides à l'intérieur de ces micelles.

La réaction catalysée par la lipase permet de passer du triglycéride au diglycéride, puis au monoglycéride. Puis l'hydrolyse se poursuit en produisant du glycérol et un acide gras.

La digestion des lipides aboutit dans l'intestin à un mélange de monoglycérides, de di- et de triglycérides non encore complètement hydrolysés, de glycérol, d'acides gras, de phospholipides et de cholestérol. Lorsqu'elles sont suffisamment petites, les micelles sont absorbées par les parois de l'intestin.

De façon générale, les molécules hydrophiles seront absorbées directement par le sang. Quant aux molécules hydrophobes, elles passeront d'abord par la lymphe avant de parvenir au sang où des glycérides vont se reformer.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

34. Citez les vitamines liposolubles.

35. Pour quelle propriété chimique utilise-t-on des lécithines ?

36. Citez deux aliments à partir desquels peut être extraite la lécithine.

37. Soit l'acide linoléique C18 : 2, de formule brute $C_{18}H_{32}O_2$.

a) Calculez son indice d'iode.

b) Quel est l'intérêt de ce calcul ? C = 12 g/mol ; H = 1 g/mol ; O = 16 g/mol ; I = 127 g/mol.

38. Parmi les propositions suivantes, laquelle correspond à un acide gras essentiel précurseur des prostaglandines ?

a) Acide palmitique.

b) Acide oléique.

c) Acide arachidonique.

d) Acide myristique.

e) Acide linoléique.

39. Parmi les propositions suivantes, laquelle est inexacte ? Le cholestérol :

a) est un sucre présent dans les membranes cellulaires ;

b) est le précurseur des hormones sexuelles ;

c) possède une fonction alcool ;

d) est un alcool précurseur des acides biliaires ;

e) est le précurseur des hormones stéroïdiennes.

40. Parmi les molécules suivantes, lesquelles sont des lipides :

a) tryptophane ;

b) acide aspartique ;

c) acide oléique ;

d) eucalyptol ;

e) arginine.

41. Soit la molécule E ci-dessous.

$CH_2–O–CO–CH_2–CH = CH–CH_2–CH_3$
|
$CH–O–CO–CH_2–CH = CH–CH_2–CH = CH–CH_3$
|
$CH_2–O–CO–(CH_2)_6–CH_3$

Il s'agit de :

a) la molécule de cholestérol ;

b) un acide gras ;

c) un diglycéride ;

d) un triglycéride ;

e) un stéride.

42. L'hydrolyse de la molécule E libère :

a) un trialcool et deux acides gras ;

b) le glycérol et trois acides gras ;

c) la lécithine et trois acides gras ;

d) la lécithine et deux acides gras ;

e) l'eau et un trialcool.

43. Les propriétés suivantes des triglycérides sont dues aux doubles liaisons des acides gras sauf une. Laquelle ?

a) Siccativité.

b) Rancissement.

c) Saponification.

d) Indice d'iode.

44. Les savons sont fabriqués à partir des glycérides par une réaction de :
   a) siccativité ;
   b) rancissement ;
   c) saponification ;
   d) indice d'iode ;
   e) estérification.

45. Parmi les familles chimiques suivantes, quelles sont celles qui appartiennent aux lipides ?
   a) Stérides.
   b) Glycérides.
   c) Protéines.
   d) Glucoses.
   e) Galactosamides.

46. L'absorption des lipides se fait au niveau :
   a) de l'estomac ;
   b) de l'intestin grêle ;
   c) du foie ;
   d) du pancréas.

47. Quel est le rôle de la lipase ? Elle hydrolyse :
   a) les sucres ;
   b) les lipides ;
   c) les protéines ;
   d) les acides nucléiques.

48. L'hydrogénation catalytique des acides gras insaturés permet :
   a) de diminuer la longueur de la chaîne carbonée ;
   b) d'oxyder la fonction carboxylique ;
   c) de diminuer le degré d'insaturation ;
   d) d'hydrolyser un glycéride ;
   e) de réduire la fonction carboxylique.

49. Parmi les substances suivantes, une seule nécessite la présence de sels biliaires afin d'être transportée dans les cellules intestinales. Laquelle ?
   a) Vitamine B12.
   b) Acides aminés.
   c) Vitamine B6.
   d) Glucose.
   e) Vitamine A.

■ Réponses

34. *Vitamines liposolubles : A, D, E et K.*

35. *Propriété chimique : émulsifiant.*

36. *Aliments avec lécithine : soja, œufs.*

37. *Acide linoléique C18 : 2 possède deux doubles liaisons.*
   a) *On fixe une molécule d'iode I_2 sur chaque double liaison ; soit ici $2 \times I_2$.*

L'équation de la réaction s'écrit :

$C_{18}H_{32}O_2 + 2\,I_2 \rightarrow C_{18}H_{32}O_2I_4$

280 508

100 ?

L'indice d'iode I : (100 × 508)/280 = 181.

b) *L'indice d'iode permet de connaître le degré d'insaturation d'un corps gras, plus l'indice est élevé, plus il est insaturé. On détermine le degré de pureté d'un corps gras par comparaison avec l'indice d'iode de* La Pharmacopée.

38. *Acide gras essentiel : c).*

39. *Cholestérol : a).*

40. *Lipides : c) et d).*

41. *Molécule E : d).*

42. *Hydrolyse molécule E : b).*

43. *Triglycérides : c).*

44. *Savons : c).*

45. *Familles chimiques des lipides : a) et b).*

46. *Absorption des lipides : b).*

47. *Rôle de la lipase : b).*

48. *Hydrogénation : c).*

49. *Substances et sels biliaires : e).*

CHAPITRE 5

Protides

QUESTIONS

1. **Définir un protide. Quelle est la différence entre les termes protéine, peptide, protides et acides aminés ?**
2. **Donner les rôles des protides dans l'organisme humain.**
3. **Les acides aminés naturels : donner leur dénomination et leur classification. qu'est-ce qu'un acide aminé essentiel ?**
4. **Quelles sont les 4 propriétés physicochimiques les plus importantes des acides aminés ?**
   a) Pouvoir rotatoire dû au carbone asymétrique.
   b) Double ionisation : pHi, ion mixte, zwittérion.
   c) Oxydable : réaction à la ninhydrine.
   d) Liaison peptidique : formation d'une liaison amide.
5. **Définir une protéine native.**
6. **Définir la structure primaire d'un peptide.**
7. **Définir la structure secondaire d'un peptide. (feuillets, ou hélice β ou β).**
   a) Structure en feuillets plissés.
   b) Structure en hélice alpha ou bêta.
8. **Définir la structure tertiaire d'un peptide. Citer les liaisons mises en jeu.**
9. **Définir la structure quaternaire d'un peptide.**
10. **Définir la dénaturation des protéines. Citer les principaux agents responsables.**
11. **Pourquoi les propriétés suivantes présentent-elles un intérêt analytique pour les protéines : solubilité, absorption de la lumière, ionisation, réactions colorées, propriétés immunogènes ?**
    a) Solubilité.
    b) Absorption de la lumière.
    c) Ionisation.
    d) Propriétés chimiques permettant des réactions colorées.
    e) Propriétés immunogènes.
12. **Définir la classification holo et hétéroprotéines. Citer des exemples de protéines.**
13. **Quel est le devenir des protéines dans le tube digestif ? Citer le nom des enzymes responsables de l'hydrolyse des protéines.**

Définition (réponse à la question 1)

Les protides ou protéines forment un groupe important de molécules biologiques. Ils sont constitués d'acides aminés, et leur dénomination varie en fonction de la longueur de la chaîne. Se distinguent ainsi :

- les oligopeptides : moins de 10 acides aminés (dipeptides [2], tripeptide [3]) ;
- les polypeptides : entre 10 et 100 acides aminés ;
- les protéines : au-delà de 100 acides aminés. Le poids moléculaire dépasse 10 000 daltons.

Dans le langage courant, ces trois dénominations sont équivalentes.

Rôles (réponse à la question 2)

Les protéines ont des rôles très variés dans l'organisme :

- rôle *plastique* : protéines fibreuses de soutien (constitution de la peau [collagène] des muscles, des os) ;
- rôle *fonctionnel* :
  - nombreuses hormones (insuline, glucagon, angiotensine) ;
  - enzymes du métabolisme ;
  - certains neuromédiateurs (enképhaline, précurseur de neuromédiateurs : la phénylalanine est le précurseur de l'adrénaline et de la dopamine, le tryptophane est le précurseur de la sérotonine) ;
  - rôle immunologique : les anticorps sont de nature peptidique.

Acides aminés naturels (réponse à la question 3)

Le terme d'« acide aminé » ou « aminoacide » en biochimie correspond à des molécules portant sur le même carbone une fonction amine et une fonction acide carboxylique figure 17.

Une vingtaine de molécules seulement sont retrouvées dans l'organisme. Les principales sont présentées figure 18.

Fig. 17. **Formule générale d'un acide aminé.**

$$R-\overset{\alpha}{C}H(NH_2)-COOH$$

La dénomination des acides aminés se fait soit par la terminologie traditionnelle : alanine, thréonine, méthionine, soit par les initiales correspondant à ces appellations, mais aussi par des lettres indiquées entre parenthèses (figure 18.).

La classification se fait à partir de la nature de leur radical (neutre, acide, basique, cyclisé).

Il existe neuf acides aminés essentiels également appelés « indispensables », c'est-à-dire non synthétisables par l'organisme. Ce sont : Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Lys, Thr, Cys et Met.

Ils doivent impérativement faire partie des apports alimentaires. La carence de l'un d'entre eux provoque des déséquilibres protéiques. L'alimentation doit apporter des protéines : par la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers, les céréales et les légumes secs.

Fig. 18. **Liste des acides aminés intéressant la biochimie.**

	Noms	Abréviations		Formules	pH_i
Petits acides aminés polaires	Sérine	Ser	S	$HO{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,68
	Glycine	Gly	G	$H{-}CH(COOH)(NH_2)$	6,06
	Acide aspartique	Asp	D	$HO(O{=})C{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	2,97
	Asparagine	Asn	N	$H_2N(O{=})C{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,41
Gros acides aminés polaires	Acide glutamique	Glu	E	$HO(O{=})C{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	3,22
	Glutamine	Gln	Q	$H_2N(O{=})C{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,65
	Lysine	Lys	K	$H_2\overset{\oplus}{N}{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	9,74
	Arginine	Arg	A	$H_2N(\oplus HN{=})C{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	10,76
Polarité faible	Tyrosine	Tyr	Y	$HO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$ (cycle benzénique)	5,65
	Histidine	His	H	(cycle imidazole : NH, N)$-CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	7,58
	Tryptophane	Trp	W	(cycle indole : HN)$-CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,89
Gros acides aminés apolaires	Phénylalanine	Phe	F	$C_6H_5{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$ (cycle benzénique)	5,53
	Méthionine	Met	M	$H_3C{-}S{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,75
	Leucine	Leu	L	$(H_3C)_2CH{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	6,00
	Isoleucine	Ile	I	$(H_3C)(H_3C{-}H_2C)CH{-}CH(COOH)(NH_2)$	6,02
	Valine	Val	V	$(H_3C)_2CH{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,97

	Noms	Abréviations		Formules	pH_i
Petits acides aminés apolaires	Cystéine	Cys	C	$HS{-}CH_2{-}CH(COOH)(NH_2)$	5,07
	Proline	Pro	P	Cycle pyrrolidine (NH) – COOH	6,30
	Alanine	Ala	A	$H_3C{-}CH(COOH)(NH_2)$	6,02
	Thréonine	Thr	T	$H_3C{-}CHOH{-}CH(COOH)(NH_2)$	6,16

Propriétés physico-chimiques des acides aminés

(réponse à la question 4)

Les plus importantes sont au nombre de quatre.

Pouvoir rotatoire dû au carbone asymétrique

Tous les acides aminés, sauf la glycine, sont constitués d'un carbone asymétrique. Cela confère une isomérie optique à la molécule. Seuls les acides aminés de configuration L sont observés en biochimie (Figure 19.).

Fig. 19. L-glycéraldéhyde et formule générale d'un L-aminoacide.

CHO	COOH
HO — C — H	H_2N — C — H
CH_2OH	R

Ceci ne préjuge pas du pouvoir rotatoire qui peut être lévogyre (-) ou dextrogyre (+). Ce dernier change de sens selon les conditions du milieu et notamment selon le pH.

Double ionisation : pHi, ion mixte, zwitterion

Par définition, un acide aminé contient deux fonctions qui s'opposent : une fonction acide ionisable sous forme d'un anion COO^- et une fonction amine ionisable en cation NH_3^+.

Selon le pH auquel il est soumis, l'acide aminé sera sous forme acide, basique ou neutre, c'est-à-dire sous la forme d'un ion bipolaire encore nommé « ion mixte » ou « zwitterion ». Cette particularité de l'acide aminé explique qu'il sera soluble dans l'eau, insoluble dans l'éther, et que son point de fusion est élevé. Cela correspond au caractère ampholyte des acides aminés qui sont alors dits « amphotères ». Les différents équilibres auxquels donne lieu un acide aminé en solution peuvent se résumer ainsi :

Fig. 20 **Influence du pH de la solution sur la structure ionique d'un acide aminé.**

$$H_3\overset{+}{N}-\underset{R}{CH}-COOH \underset{H^+}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}} \left[\begin{array}{c} H_3\overset{+}{N}-\underset{R}{CH}-COO^- \\ \updownarrow \\ H_2N-\underset{R}{CH}-COOH \end{array}\right] \underset{H^+}{\overset{OH^-}{\rightleftharpoons}} H_2N-\underset{R}{CH}-COO^-$$

acide conjugué — à pHi ion dipolaire — base conjuguée

La proportion d'acide ou de base est définie par le pH de la solution. En milieu fortement basique, la formation de la base conjuguée (anion) est favorisée. Il existe logiquement une valeur de pH pour laquelle la concentration en cation et en anion est la même. La molécule sous forme d'ion mixte voit sa solubilité diminuée. Elle correspond habituellement à un minimum de solubilité dans l'eau. C'est le point isoionique (pI).

Cela correspond également au point isoélectrique (pHi) de l'acide aminé : lorsque l'aminoacide se trouve soumis à une attraction identique de la part de l'anode et de la cathode, il ne migre plus. Cette propriété est mise en application dans la séparation analytique des acides aminés par électrophorèse.

Oxydable : réaction à la ninhydrine

Des oxydants (Ox) très forts décarboxylent et désaminent les acides aminés, conduisant à la synthèse d'un aldéhyde :

$$RCH(NH_2)COOH + \text{Ox puissant} \rightarrow RCHO + CO_2 + NH_3 + \text{Ox réduit.}$$

Elle permet de détecter la présence d'acides aminés dans des mélanges, dont un échantillon est séparé par chromatographie. La ninhydrine est le réactif le plus utilisé. Ce réactif s'emploie en solution dans un alcool (éthanol, butanol) ou l'acétone. On le pulvérise sur les plaques qui sont alors mises à sécher. Après évaporation du solvant, une coloration bleu violacé apparaît en présence de protéines. Cette coloration est due à la formation du pourpre de Ruhemann, formé entre une molécule de ninhydrine, une autre réduite et l'ammoniac formé.

Les protéines donnent la réaction sans hydrolyse préalable. La réaction n'est cependant pas totalement sélective des acides aminés. Elle est donnée par les aminoalcools (éthanolamine) et l'histidine. L'ammoniaque donne également une réaction positive.

La proline et l'hydroxyproline, amines cycliques, donnent une teinte jaune orangé (mécanisme différent).

Liaison peptidique : formation d'une liaison amide

Les protéines sont formées de l'enchaînement de plusieurs acides aminés. Ils sont liés les uns aux autres par des liaisons peptidiques. Il s'agit d'une liaison amide (-CO-NH-) formée entre la fonction acide du premier acide aminé et la fonction amine du second. Par convention, on écrit toujours à gauche l'acide aminé qui possède le groupement NH_2 libre et cet acide aminé portera le numéro 1.

Exemple avec l'angiotensine II :
H_2N-^{1}Asp-^{2}Arg-^{3}Val-^{4}Tyr-^{5}Ile-^{6}His-^{7}Pro-^{8}Phe-COOH.

Protéine native (réponse à la question 5)

Les protéines sont ainsi constituées de l'enchaînement d'acides aminés par des liaisons peptidiques. La structure tridimensionnelle qu'elles présentent leur est propre. Elle est définie par l'enchaînement des aminoacides par les liaisons peptidiques, mais les radicaux des acides aminés interviennent également. C'est ainsi qu'une protéine native est définie par une structure primaire, secondaire, tertiaire et, pour certaines, quaternaire.

Structure primaire d'un peptide (réponse à la question 6)

Il s'agit de la séquence linéaire des acides aminés dans les chaînes protéiques. On connaît la séquence primaire d'un grand nombre de peptides et de protéines. En fait, de pratiquement toutes les molécules importantes. Cette structure est génétiquement contrôlée.

Toute modification dans la synthèse d'une protéine peut entraîner des affections graves comme la drépanocytose (hémoglobines anormales).

Certaines espèces possèdent des protéines très proches, comme l'homme et le porc pour l'insuline (un seul acide aminé différent). Les premiers traitements des diabétiques insulinodépendants consistaient en l'injection d'extraits de pancréas de porc. Actuellement, l'insuline est produite soit par hémisynthèse à partir de l'insuline porcine, soit par génie génétique.

Structure secondaire d'un peptide (feuillets, ou hélice alpha ou bêta) (réponse à la question 7)

La structure secondaire correspond à la formation de liaisons hydrogènes entre les groupes carbonylés -CO- et les groupes -NH- des liaisons peptidiques. Bien qu'un grand nombre de possibilités s'offrent pour la formation des liaisons H, seuls deux types de structures secondaires sont rencontrés. Ils correspondent à des configurations préférentielles, où les contraintes stériques sont les plus réduites. Certaines protéines comportent des parties de structure à hélices α et feuillets β.

Structure en feuillets plissés

Encore nommée « configuration β » ou « structure étirée », il s'agit de la succession des plans peptidiques qui constituent un feuillet plissé, rendant la structure comparable à un mètre d'architecte. Cela permet de respecter la coplanairité des liaisons peptidiques. Les liaisons H sont intercaténaires, permettant ainsi l'association des chaînes protéiques soit de façon parallèle, soit de façon antiparallèle (le sens H_2N [...] COOH est opposé sur les deux axes).

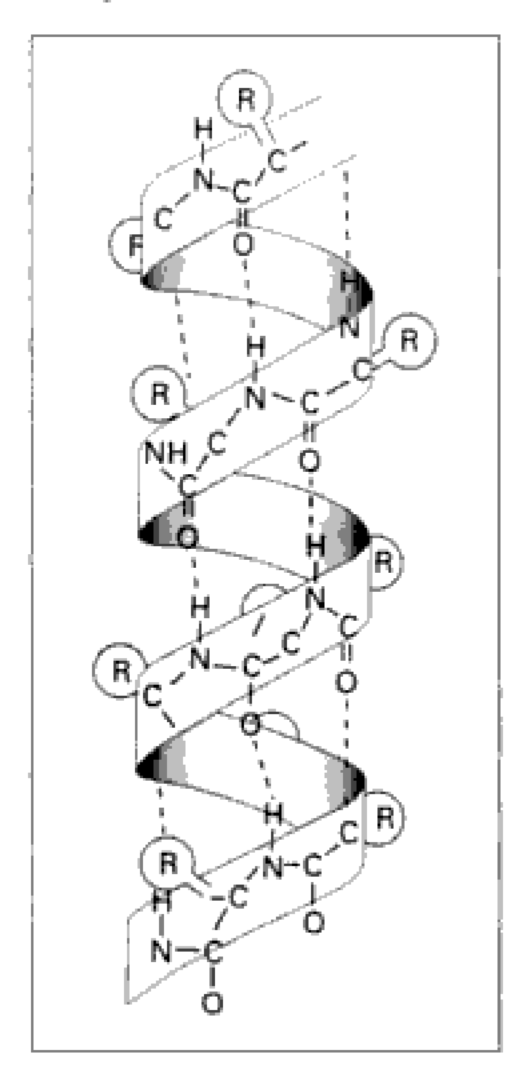
Fig. 21. **Structure en feuillets plissés antiparallèle.**

Structure en hélice alpha ou bêta

Il s'agit d'une structure très compacte. L'enroulement de la chaîne peptidique forme une spirale stabilisée par les liaisons H intracaténaires. Tous les radicaux sont alors dirigés vers l'extérieur de l'hélice, orientés radialement par rapport à l'axe de rotation, ce qui facilite les interactions avec les molécules d'eau environnantes.

Les acides aminés de la série L forment une hélice qui tourne à droite autour de l'axe (en hélice alpha). Cependant, on observe des structures plus distendues avec enroulement à gauche comme dans le collagène riche en proline (qui favorise la forme bêta). Par étirement, certaines molécules, comme la kératine, peuvent passer de façon réversible d'une hélice alpha à une hélice bêta.

Fig. 22. **Structure en hélice alpha.**



Structure tertiaire d'un peptide et liaisons

(réponse à la question 8)

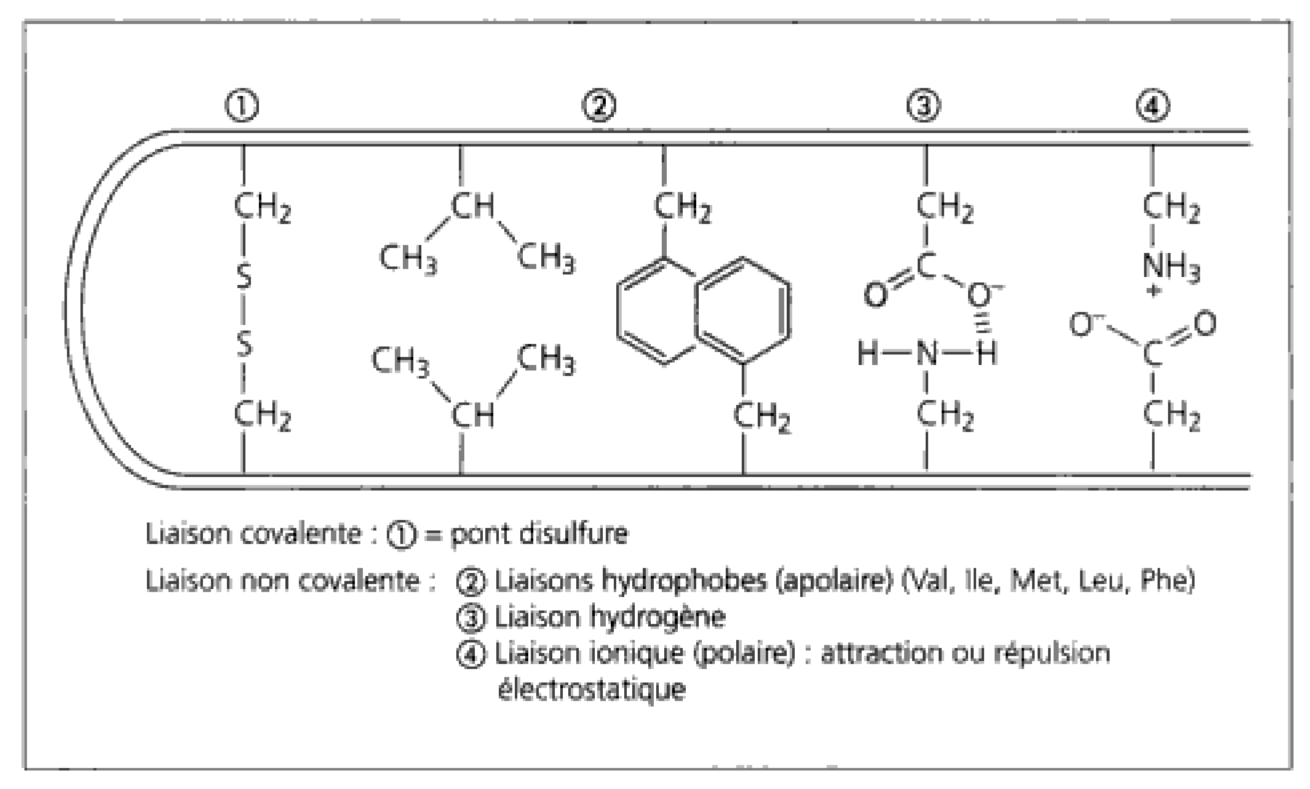
Définition

C'est la structure en trois dimensions de la protéine, celle qui lui confère ses propriétés biologiques. Ici, ce sont les radicaux des acides aminés qui réagissent entre eux. Même si de nombreuses structures tertiaires sont possibles, on constate qu'à une protéine donnée ne correspond qu'une seule structure tertiaire. Ce sera toujours la configuration la plus stable de la protéine, la moins chère en énergie.

Liaisons

Les liaisons mises en jeu sont présentées figure 23. :

Fig. 23. **Présentation des différentes liaisons impliquées dans la structure tertiaire des protéines.**



Structure quaternaire d'un peptide (réponse à la question 9)

Certaines protéines sont constituées de plusieurs peptides associés les uns aux autres et conférant à l'ensemble des propriétés biologiques. C'est l'exemple classique de l'hémoglobine. La protéine active est un tétramère constitué par l'assemblage de deux chaînes peptidiques alpha et de deux chaînes peptidiques bêta. Prise séparément, chaque chaîne est inactive ; associée sous la forme du tétramère, l'hémoglobine est active. L'assemblage des protomères se fait par de nombreuses liaisons ioniques, hydrophobes, hydrogènes et de force de Van der Waals.

Dénaturation des protéines, agents responsables (réponse à la question 10)

Définition

Une protéine native est présente sous sa conformation tridimensionnelle. Cette conformation peut être modifiée sans que soit rompue une seule liaison peptidique, simplement en modifiant les liaisons de faible énergie et les ponts disulfures. C'est ce que l'on nomme la « dénaturation de la protéine ». Elle peut être réversible (retour à la forme native à la réapparition de conditions plus favorables) ou irréversible selon les éléments modifiés.

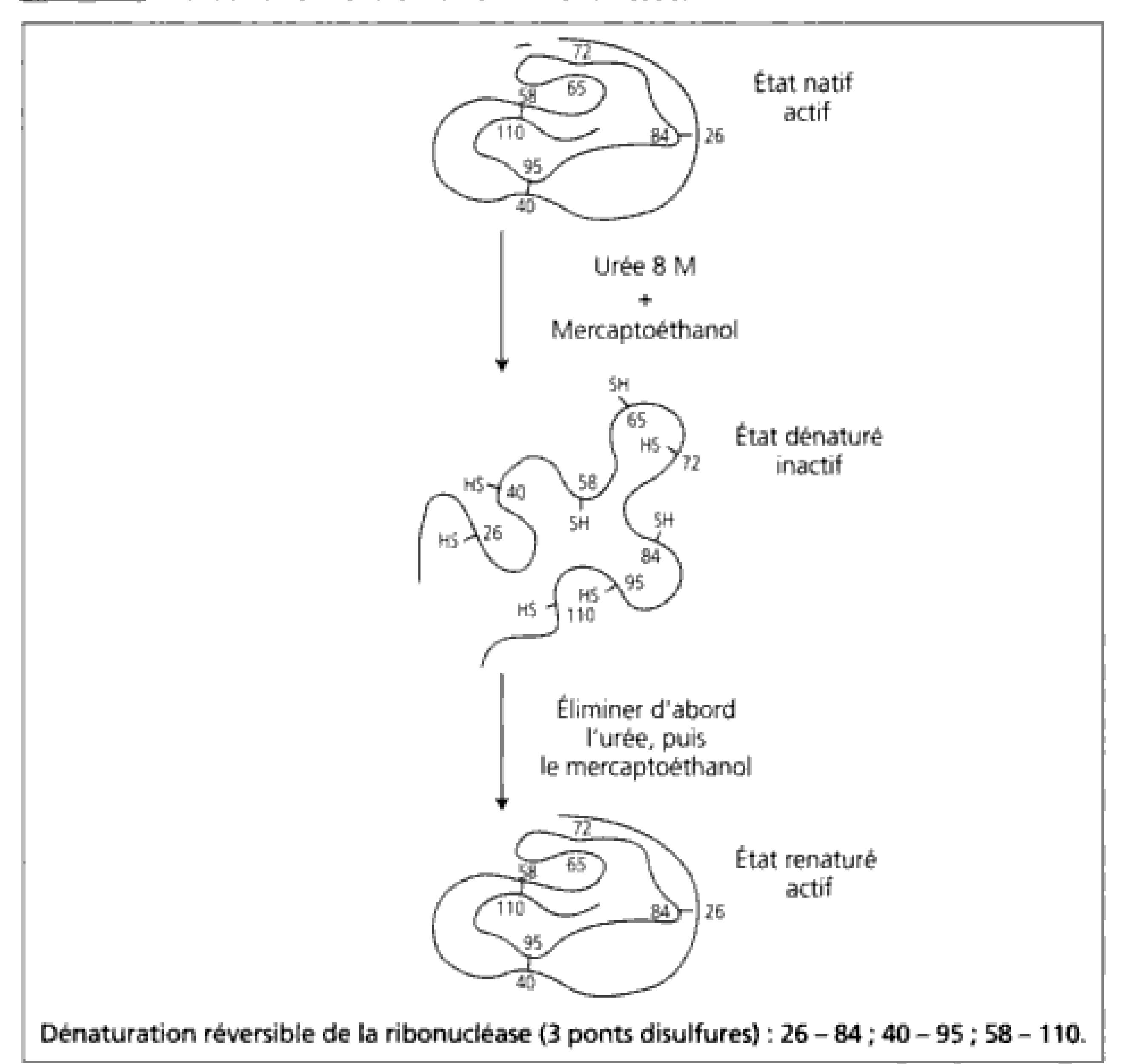
Agents responsables

Différents agents physiques ou chimiques peuvent dénaturer les protéines :

- température : le blanc d'œuf passe de l'état visqueux à un solide blanc par action de la chaleur. Les cheveux sont frisés ou défrisés par un fer chaud ;
- variation de pH : modifie la solubilité de la protéine ;

- radiations ultraviolettes ou ionisantes : technique utilisée en laboratoire pour neutraliser des enzymes dans un prélèvement ;
- dilutions des solutions : à l'interface eau-liquide, il y a une dénaturation réversible des protéines ;
- additions de solvant organique miscible à l'eau : cela modifie la constante diélectrique du milieu et la solubilité ;
- certains agents dits « chaotropiques » vont rompre les liaisons hydrogènes (urée 8M et le chlorure de guanidium 4M) ou les ponts disulfures (dodécylsulfate de sodium [SDS]), ce qui permet de rompre les liaisons entre plusieurs chaînes.

Fig. 24. **Dénaturation réversible de la ribonucléase.**



Dénaturation réversible de la ribonucléase (3 ponts disulfures) : 26 – 84 ; 40 – 95 ; 58 – 110.

Intérêt analytique des propriétés des protéines

(réponse à la question 11)

Les protéines possèdent certaines propriétés qui présentent un intérêt pour leur analyse. Il s'agit de la solubilité, de l'absorption de la lumière, de l'ionisation, des propriétés chimiques permettant des réactions colorées et des propriétés immunogènes.

Solubilité

La solubilité des protéines dans l'eau est extrêmement variable. Certaines comme l'albumine sont solubles dans l'eau pure, d'autres comme les globulines ne se dissol-

vent qu'en présence de sels neutres ou lorsque le milieu est légèrement acide ou alcalin. D'autres, enfin, sont insolubles même dans ces diverses conditions.

Leur solubilité peut être modifiée par différents facteurs. Il est important de les connaître pour extraire et purifier une protéine à partir d'un milieu biologique complexe :

- température : *voir supra* « Dénaturation des protéines » ;
- pH : *voir supra* « Dénaturation des protéines » ;
- constante diélectrique : *voir supra* « Dénaturation des protéines » ;
- influence des électrolytes : l'addition en quantité importante d'électrolytes (sulfate d'ammonium) dans une solution de protéine va entraîner une précipitation, nommée « relargage », progressive des protéines. Les électrolytes sont plus solubles dans l'eau que les protéines : il y a dissolution des électrolytes, puis solvatation des protéines.

Absorption de la lumière

Elle permet de définir la concentration d'une solution selon les techniques optiques décrites au chapitre « Méthodologie d'investigation en biochimie ».

Ionisation

Les protéines sont des amphotères. Elles sont séparables par chromatographie sur échangeurs d'ions et par électrophorèse. La solubilité des protéines est minimale au voisinage du pHi. Sauf au pI, les protéines migrent quand elles sont soumises à un champ électrique.

Réactions colorées

Réaction à la ninhydrine : *voir supra* « Oxydable : réaction à la ninhydrine ».

Réaction du biuret : mettant en évidence les liaisons peptidiques, cette méthode permet des dosages spectrophotométriques des protéines.

Deux molécules d'urée portées à chaud engendrent du biuret. Ce dernier donne avec des solutions complexées de Cu^{2+} une coloration violette quantifiable :

$$2\ (NH_2\text{-}CO\text{-}NH_2) \rightarrow NH_3 + NH_2\text{-}CO\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH_2.$$

Il en est de même pour les protéines. Elles donnent une coloration analogue due à la présence d'au moins deux groupements CO-NH. Plus les liaisons sont nombreuses, plus l'absorbance est grande.

Propriétés immunogènes

Toutes les protéines possèdent cette propriété. Quand on injecte une protéine d'un individu à un autre, ce dernier réagira en fabriquant un anticorps dirigé contre la protéine. Cette propriété est mise à profit lors d'analyse immunochimiques (*voir* chapitre « Méthodes d'étude et d'analyse des biomolécules »). Cette propriété est également responsable de nombreuses réactions d'hypersensibilité (au gluten, aux protéines du lait de vache).

Classification holo- et hétéroprotéines

(réponse à la question 12)

Les protéines sont subdivisées en plusieurs groupes suivant qu'elles sont ou non constituées uniquement par des acides aminés. Si l'hydrolyse conduit à 96-100 % d'acides

aminés, il s'agit d'holoprotéines. Au contraire, si la fraction protéique est unie à une fraction ne renfermant pas d'acides aminés (ou groupe prosthétique), on aura affaire à des hétéroprotéines. Cette distinction est un peu illusoire : un grand nombre de protéines renferment des traces de substances qui, bien que n'étant pas des acides aminés, font partie intégrante de la structure (ex. : les métaux stabilisant la structure des enzymes).

Holoprotéines

Parmi les holoprotéines, nous retrouvons :

- des protéines de structure : le collagène, l'élastine, le fibrinogène, la kératine ;
- des protéines musculaires : l'actine, la myosine ;
- des protéines solubles : l'albumine, les globulines ;
- des hormones : angiotensinogène et angiotensine ; insuline et glucagon ; hormones hypophysaires (ACTH) ;
- des enzymes : lactase, amylase, lipase, trypsine et chymotrypsine ;
- les protéines de la coagulation : fibrine, thrombine ;
- des protéines végétales : les gluténines et les prolamines, protéines riches en proline et en glutamine représentent plus de 90 % des protéines du blé. La présence d'une longue séquence de glutamine est à l'origine de l'intolérance au gluten (association de ces deux protéines). Pour limiter les risques d'allergie, ces protéines sont supprimées dans les premières farines destinées aux nourrissons (Diase®).

Hétéroprotéines

La classification se fait selon la nature du groupement prosthétique :

- glucides : glycoprotéines ;
- lipides : lipoprotéines (très grosses molécules pouvant contenir plus de 50 % de lipides, HDL, VLDL) ;
- acides nucléiques : nucléoprotéines ;
- pigments : chromoprotéines (très souvent complexant un métal [hémoglobine et myoglobine]) ;
- acide orthophosphorique : phosphoprotéines (caséines, myosine) ;
- ion métallique : métalloprotéines (chélates renfermant Fe, Cu, Zn, Ca, etc.) ;
- vitamines : constituent parfois le groupe prosthétique de protéine conjuguée.

Devenir des protéines dans le tube digestif

(réponse à la question 13)

Les protéines ne sont pas assimilables telle quelles par l'organisme. Seuls les acides aminés peuvent franchir les villosités intestinales. C'est la raison pour laquelle les hormones peptidiques ne peuvent être administrées par voie orale et nécessitent une administration parentérale (ex. : l'insuline, l'hormone de croissance, etc.).

L'hydrolyse des protéines débute dans l'estomac. Grâce à l'acidité, les tissus conjonctifs situés autour de la viande sont dissous et la pepsine coupe les grosses molécules protéiques en peptides. Dans le duodénum, les enzymes du suc pancréatique poursuivent l'hydrolyse : les peptidases découpent les peptides en acides aminés ou en peptides plus petits. La caséine (une des protéines du lait, allergisante) est hydrolysée par la trypsine, la pepsine et la chymotrypsine en polypeptides qui sont à leur tour hydrolysés en acides aminés par les peptidases.

Rôle

Chez les eucaryotes, les acides nucléiques contenus dans le noyau sont porteurs de l'information génétique. Ils constituent l'ADN (acide désoxyribonucléique). Ceux du cytoplasme permettent à partir de l'ADN de fabriquer les protéines : il s'agit de l'ARN (acide ribonucléique).

Les acides nucléiques sont constitués par l'association de sous-unités, les nucléotides, d'où le nom de « polynucléotides » qui leur est également donné.

Composition des nucléotides (réponse à la question 2)

Contrairement aux éléments de base des oses, des lipides ou des protides, les nucléotides peuvent encore être hydrolysés en sucre (ribose ou désoxyribose) + base hétérocyclique azotée + acide phosphorique.

- Les *nucléotides* : ils se partagent en deux groupes en fonction du sucre contenu : les ribonucléotides (qui contiennent du ribose) et les désoxyribonucléotides (qui contiennent du désoxyribose) :

nucléotide = acide phosphorique + ose + base.

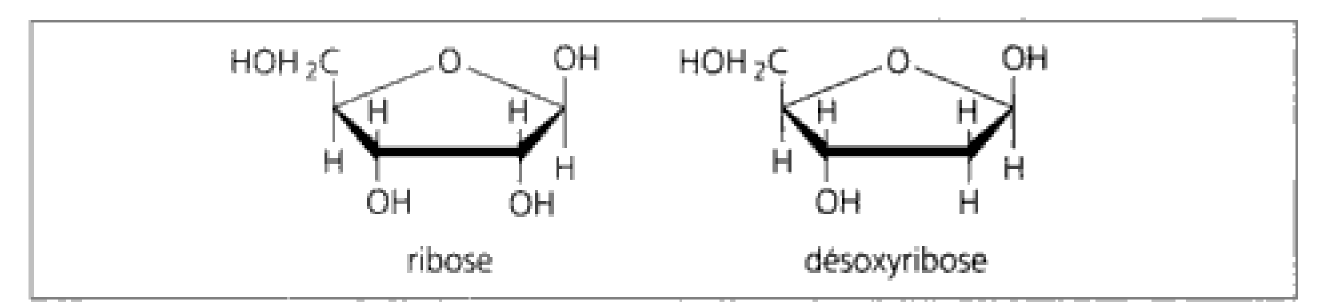
- Les *nucléosides* : hétérosides résultant de l'association d'un sucre (ribose ou désoxyribose) avec une base pyrimidique ou purique. Selon la nature de l'ose, on distingue les désoxyribonucléosides et les ribonucléosides :

nucléoside = ose + base.

Oses : ribose ou désoxyribose

Deux sucres sont possibles : le ribose ou le désoxyribose (ribose dépourvu de son oxygène en C2). Il s'agit d'un aldopentose de la série D, cyclisé furanose sous la forme bêta.

Fig. 25. **Formules chimiques du β-D-ribose et du β-2-désoxy-D-ribose.**



Selon la nature de l'ose entrant dans la composition des acides nucléiques, on distingue :

- les acides désoxyribonucléiques ou **ADN** : ils contiennent le désoxyribose ;
- les acides ribonucléiques ou **ARN** : ils contiennent le ribose.

Bases azotées

▸ Bases pyrimidiques

Trois bases pyrimidiques majeures dérivant de la pyrimidine sont trouvées dans les acides nucléiques :

Bases pyrimidiques	ARN	ADN
Cytosine C Hydroxy-2-amino-4-pyrimidine	Oui	Oui
Uracile U Dihydroxy-2,4-pyrimidine	Oui	–
Thymine T Dihydroxy-2,4-méthyl-5-pyrimidine	–	Oui

▸ Bases puriques

Deux bases puriques majeures dérivent du noyau purine :

- l'*adénine A* (amino-6 purine) est présente dans tous les ADN et ARN, mais aussi dans des coenzymes et les nucléotides (ATP). À l'état libre, elle existe dans les matières fécales, les urines, le lait de vache et chez certains végétaux (thé, café, tabac) ;
- la *guanine G* (amino-2-hydroxy-6 purine) est également dans tous les acides nucléiques.

▸ Constitution d'un nucléoside et d'un nucléotide

Les nucléosides résultent de la liaison d'une base azotée avec le ribose ou le désoxyribose.

Les atomes de C des bases sont numérotés : 1, 2, 3, etc. La numérotation des atomes de C des sucres sera : 1', 2', 3', etc.

Dans les nucléotides, les nucléosides sont reliés les uns aux autres par un acide phosphorique. Cet acide possède trois acidités. Il lie un nucléoside par estérification entre une de ses fonctions acides et l'hydroxyle porté en 5'. Sont ainsi obtenus des mononucléotides comme l'AMP (adénosine-5'-monophosphate).

Fig. 26. **Structure chimique de l'AMP.**

Adénosine triphosphate (ATP) (réponse à la question 3)

L'ATP correspond à l'adénosine triphosphate. Partons de l'AMP précédemment décrite figure 26. L'acidité libre du nucléoside monophosphate peut réagir avec un autre acide phosphorique, puis un troisième. Seront alors formés des nucléosides di- et triphosphates. Chaque liaison à un acide phosphorique est riche en énergie. Cette dernière sera libérée lors de son hydrolyse.

Fig. 27. **Mononucléotides AMP, ADP, ATP.**

Structure primaire des acides nucléiques

(réponse à la question 4)

Lorsque la deuxième acidité réagit avec l'hydroxyle porté en 3' d'un autre sucre, il se forme alors un polynucléotide. L'acide phosphorique est lié à deux sucres par leur carbone 3' et 5'. On parle alors de « liaison 3',5'-phosphodiester ».

Par convention d'écriture, on commencera toujours à écrire le polynucléotide par sa terminaison 5'. Ces molécules sont nommées « acides nucléiques » car il reste toujours une fonction acide libre de l'acide phosphorique sur le premier nucléoside, en C5'.

L'ADN et l'ARN sont les composés représentatifs.

Fig. 28. **Représentation schématisée d'un fragment d'ADN.**

Fig. 29. **Liaisons hydrogènes entre les bases puriques et pyrimidiques dans l'ADN.**

5' 3'

adénine

thymine

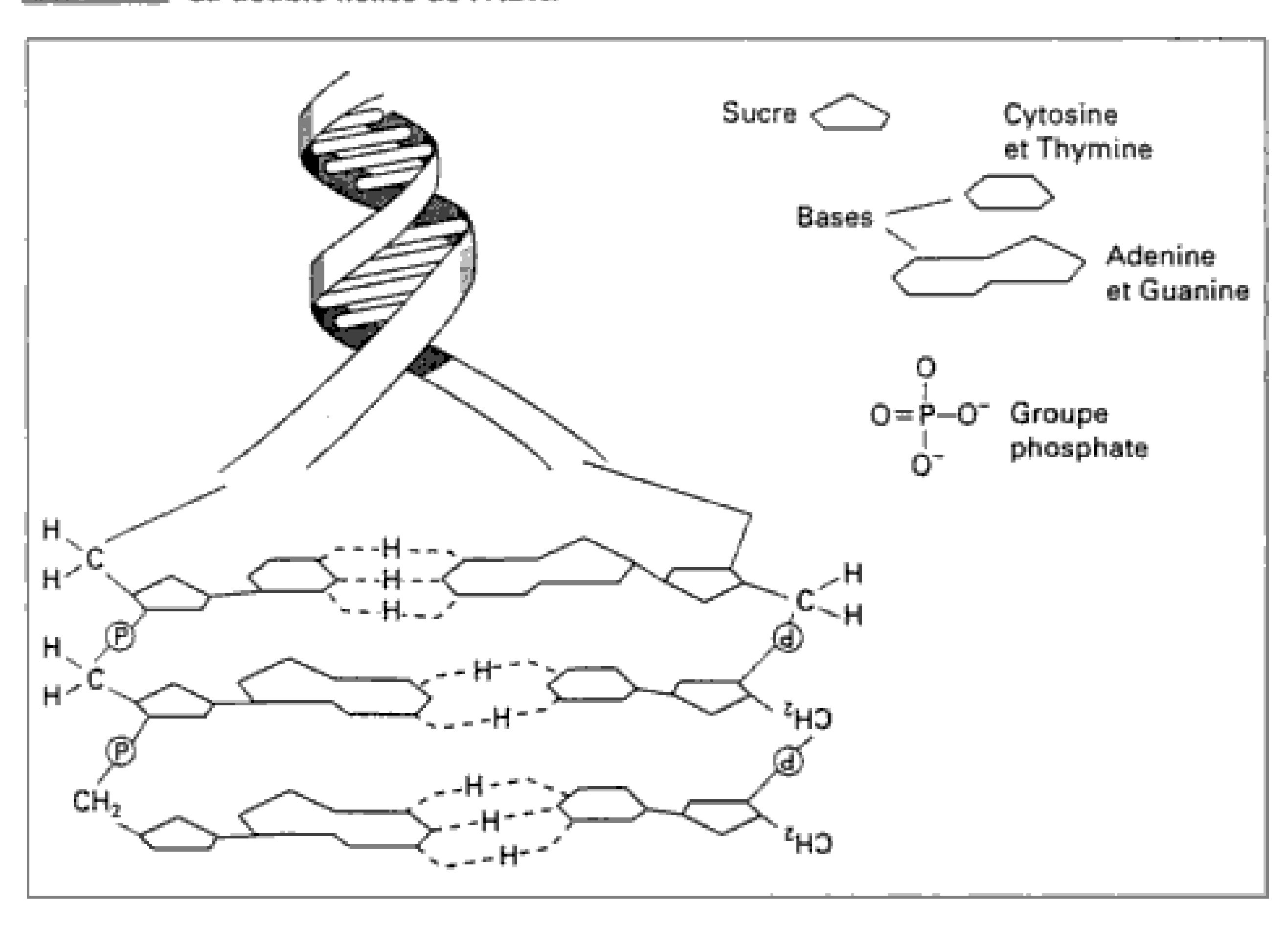
cytosine

guanine

3' 5'

- *antiparallèles :* les liaisons des deux chaînes sont orientées en sens inverse ;
- *hélicoïdales :* la molécule d'ADN est composée de deux chaînes polynucléotidiques enroulées autour d'un même axe pour former une *double hélice* figure 30. :

Fig. 30. **La double hélice de l'ADN.**



Synthèse protéique : transcription, réplication

(réponse à la question 9)

La *synthèse des protéines* est le processus par lequel une cellule constitue les chaînes peptidiques nécessaires à son fonctionnement à partir d'acides aminés présents dans son cytoplasme. Ce sont les informations contenues dans l'ADN, par la succession des bases, qui définissent l'ordre de ces aminoacides. Ce sont les gènes. Pour protéger au mieux ces informations, les gènes ne sont pas constitués de séquences d'ADN codantes du début à la fin. Ils sont constitués de séquences codantes (les exons) séparées par des zones non codantes (les introns).

La première étape est la *transcription* : l'ADN ne peut pas sortir du noyau. C'est le rôle de l'ARN messager que de faire sortir l'information : les deux brins d'ADN se détachent et s'écartent l'un de l'autre. Seul un des deux brins sera transcrit en ARNm. La complémentarité des bases se fera ainsi :

ADN	ARN
Adénine	Uracile
Guanine	Cytosine
Cytosine	Guanine
Thymine	Adénine

Tout est transcrit : intron comme exon. Avant de quitter le noyau, quand toute la transcription a eu lieue, l'ARNm va éliminer les introns. Cette phase s'appelle l'« épissage » et met en jeu des mécanismes encore peu clairs. De cette façon, plus court et plus petit, il peut aisément sortir du noyau pour permettre la *traduction* de l'ARN messager en une protéine.

Cette étape se déroule dans le cytoplasme. Le brin d'ARNm se fixe à un ribosome. Là, il sera lu et, par l'intermédiaire d'un ARNt, un acide aminé sera ajouté à la protéine en fabrication, selon le code génétique tableau 12.. À chaque codon (groupe de trois nucléotides de l'ARNm) correspond un acide aminé, sauf *trois* codons, appelés « codons-stop » qui provoquent l'arrêt de la traduction. La synthèse commence par un codon initiateur, souvent AUG, qui code pour une méthionine (elle sera supprimée après). La synthèse de la protéine se poursuit jusqu'à un codon-stop. Alors, le ribosome, la protéine et le brin d'ARNm se séparent et la protéine est libérée dans l'organisme.

L'acide aminé est apporté par l'ARNt, muni d'une séquence (nommée « anticodon ») de trois bases complémentaire des codons :

- à un codon ne correspond qu'un seul anticodon ;
- à un anticodon ne correspond qu'un seul acide aminé ;
- à un acide aminé correspondent plusieurs codons.

57. *Mononucléotide : constitué d'un seul nucléotide.* Exemples : *l'AMP, ADP, ATP.* *Polynucléotide : constitué de plusieurs nucléotides.* Exemples : *ADN, ARN.*

58. *ADN et espèce : d'ADN est une double chaîne complémentaire. Le nombre de résidus adénine est égal au nombre de résidus thymine (A = T) et le nombre de résidus guanine est égal à celui de cytosine (G = C). La quantité de bases puriques est donc égale à la quantité de bases pyrimidiques (A + G = C + T). Selon les espèces, on a constaté que la longueur des chaînes varie, mais que le rapport A + T/G + C reste constant pour une espèce donnée. Il varie d'une espèce à l'autre.* Exemple : *homme : 1,52 ; germe de blé : 1,19.*

59. *Non, le virus ne contient que de l'ADN ou de l'ARN.*

60. *Anticancéreux intercalants : ils forment des complexes avec la molécule d'ADN. Cette dernière, flexible, peut former des cavités dans lesquelles se logent les molécules intercalantes, planes et de géométrie voisine à l'ADN. Si ces molécules peuvent interagir avec l'ADN, on parlera de « complexe d'intercalation » qui modifie l'espace entre deux bases. Cela bloque la transcription et limite le développement cellulaire.* Exemples : *actinomycine, daunorubicine, adriamycine.*

61. *Définitions des termes :* voir *la partie cours.*

62. *L'insuline.*

63. *L'ADN mitochondrial code pour les protéines nécessaires au fonctionnement de la mitochondrie. Son code génétique est différent de celui de l'ADN nucléaire.*

64. *Les différents codons sont : ACG, AUA, GCG, UUC, AGA, ACU, GAU et UAA. D'après le code génétique, la séquence protidique sera : Thr Ile Ala Phe Arg Thr Asp. UAA est un codon non-sens, donc stop.*

65. *Caractéristiques : complémentaire, antiparallèle, hélicoïdale.*

66. *: a) : Faux. b) : vrai. c) : vrai. d) : faux. e) : vrai. f) : faux. g) : vrai. h) : vrai.*

CHAPITRE 7

Métabolisme et enzymes

QUESTIONS

1. **Qu'est-ce que le métabolisme ?**
2. **Définir les termes d'autotrophes et d'hétérotrophes.**
3. **Sous quelle forme se conserve l'énergie dans l'organisme ?**
4. **Définir une enzyme et préciser leurs caractéristiques principales.**
5. **Donner la classification officielle des enzymes.**
6. **Qu'est-ce qu'un coenzyme et un apoenzyme ?**
7. **Définir l'activité enzymatique.**
8. **Citer deux facteurs agissant sur l'activité enzymatique. Quelles précautions faut-il prendre pour conserver un échantillon intact ?**
9. **Définir les 4 catégories d'effecteurs enzymatiques. Donner un exemple pour chacun.**
   a). Les inducteurs enzymatiques.
   b). Les inhibiteurs enzymatiques.
10. **Définir les termes suivants : anabolisme, catabolisme, métabolisme et métabolisme de base.**
11. **La glycolyse : définir, donner le bilan énergétique.**
12. **Le cycle de Krebs : définir et donner le bilan énergétique.**

Métabolisme (réponse à la question 1)

Le métabolisme est l'ensemble des processus qui permettent au monde vivant d'acquérir et d'utiliser l'énergie pour ses différentes fonctions. Ces différentes réactions chimiques sont facilitées par la présence d'enzymes.

Organismes autotrophes et hétérotrophes (réponse à la question 2)

Les termes d'« autotrophe » et d'« hétérotrophe » définissent le mode de fonctionnement des organismes vivants. Le monde vivant peut se diviser en deux grandes catégories :

- les organismes *autotrophes* : ils appartiennent au monde végétal et sont doués d'un métabolisme indépendant, capable d'utiliser l'énergie extérieure :
  - certains utilisent l'énergie lumineuse, ce sont les *phototrophes* qui, par l'intermédiaire de leurs pigments (la chlorophylle), réalisent la photosynthèse ;
  - d'autres utilisent l'énergie chimique qui provient des réactions d'oxydoréduction de composés minéraux comme l'azote ou le soufre (apport d'engrais aux plantes). Ce sont les *chimiotrophes* : les plantes, les champignons ;
- les organismes *hétérotrophes* : ce sont les hommes et les animaux. Ils ont besoin de matière extérieure comme les glucides, les protéines, etc. pour assurer leur métabolisme. On observe ainsi une circulation continue de matière et d'énergie dans le monde biologique. Cette circulation s'effectue des organismes autotrophes vers les organismes hétérotrophes.

Conservation de l'énergie dans l'organisme

(réponse à la question 3)

La source d'énergie libre, primaire et primordiale pour le monde vivant est l'énergie lumineuse. Pour les individus hétérotrophes, l'oxydation des nutriments produit de l'*adénosine triphosphate* (ATP). L'hydrolyse de l'ATP entraîne la libération d'une grande quantité d'énergie. Notre organisme est à la fois capable de synthétiser et d'hydrolyser l'ATP. Ce travail de biosynthèse et de dégradation s'effectue à l'intérieur de nos cellules sous contrôle enzymatique.

Enzymes (réponse à la question 4)

Définition et caractéristiques principales

Une enzyme est une substance chimique de nature protéique qui catalyse les réactions du métabolisme. On parle de « biocatalyseur ».

▸ Comme tout catalyseur :

- les enzymes sont présentes en petites quantités et retrouvées intactes à la fin de la réaction : le catalyseur ne change pas le sens de la réaction ;
- il y a abaissement de l'énergie d'activation : la présence des enzymes diminue l'énergie d'activation, sans modifier ni l'état initial ni l'état final. Cette énergie d'activation est généralement fournie par agitation ou par élévation de la température ;
- elles ne modifient pas l'équilibre de la réaction :

$$S + E \rightarrow P + E$$

  - S : substrat, molécule à transformer ;
  - P : produit de la réaction ;
  - E : enzyme ;
- elles augmentent considérablement la vitesse de la réaction.

▸ Spécificités

Les enzymes présentent deux spécificités : l'une moléculaire, l'autre réactionnelle.

▹ Spécificité moléculaire

Une enzyme donnée est capable de reconnaître spécifiquement les composés sur lesquels elle doit agir. Ce composé est nommé « substrat ». L'enzyme l'attire et le complexe. Elle est capable de reconnaître un acide aminé L ou D. Il en est de même pour l'hydrolyse des oses (liaison α ou β : cellulose ou amidon).

Enzymes	Action sur le substrat	Exemples
Isomérases (E.C5)	Réarrangements intracellulaires (isomérisation, par exemple)	Les racémases, les mutases, les épimérases appartiennent à ce groupe • Triose phosphate-isomérase (E.C5.3.1.1)
Ligases ou Synthétases (E.C6)	Établissent des liaisons C–C ou C–O, C–N et nécessitent l'énergie de l'ATP	• Acétyl-CoA synthétase (E.C6.2.1.1)

Coenzyme et apoenzyme (réponse à la question 6)

Les enzymes sont de nature protéique, nous l'avons dit. Ce sont parfois des holoprotéines comme les enzymes digestives, mais le plus souvent ce sont des hétéroprotéines.

La fraction protéique correspond alors à l'*apoenzyme* qui donne la spécificité de la réaction. Le groupement prosthétique, quant à lui, permet la réaction. Il est nommé « coenzyme ». Il s'agit le plus souvent de dérivés des vitamines.

Apoenzyme	+	Coenzyme	=	Enzyme
inactif		inactif		active
donne la spécificité		fait la réaction chimique		

L'enzyme ne peut être active qui si les deux groupements sont fonctionnels.

Certains coenzymes sont dérivés des vitamines hydrosolubles. C'est là le rôle fondamental des vitamines :

- la vitamine B6 est associée à la transaminase sous forme de phosphate de pyridoxal. C'est le coenzyme le plus important dans le métabolisme des acides aminés ;
- les vitamines PP et B2 sont liées à des déshydrogénases : NAD^+, FAD ;
- la vitamine B1 : sous forme de pyrophosphate de thiamine, elle agit à la fin de la glycolyse et au début du cycle de Krebs, permettant le transfert du radical R-CO ;
- la vitamine H (biotine ou B6) est liée à une carboxylase. Elle permet la transformation de l'acide pyruvique en acide oxaloacétique et assure le transfert d'un groupement CO_2.

$$CH_3\text{-CO-COOH} \rightarrow \text{HOOC-}CH_2\text{-CO-COOH}$$

Activité enzymatique (réponse à la question 7)

Une enzyme E qui fonctionne normalement se combine avec son substrat S, le transforme en un produit P, lequel est ensuite libéré. L'enzyme retrouve alors sa structure primitive.

$$S + E \rightarrow E\text{-}S \rightarrow P + E$$

La vitesse de cette réaction dépend de la concentration du produit qui augmente, de la concentration du substrat qui diminue, alors que celle de l'enzyme reste constante. La mesure de ces variations, en fonction du temps, sert à déterminer une vitesse de réaction. C'est l'étude de la cinétique de la réaction enzymatique. Elle définit l'activité enzymatique.

Facteurs agissant sur l'activité enzymatique
(réponse à la question 8)

Le pH et la température peuvent influencer la vitesse d'une réaction enzymatique. En général, l'élévation de température augmente la vitesse de réaction (par accroissement de l'agitation moléculaire). Mais ces deux facteurs, lorsqu'ils sont portés vers des valeurs extrêmes, risquent de dénaturer les enzymes, donc de compromettre l'activité. Pour chaque couple enzyme-substrat, il existe ainsi des valeurs optimales de température (37 °C pour celles de notre organisme en général) et de pH permettant d'obtenir le meilleur rendement :

La valeur du pH est plus variable d'une enzyme à l'autre : le pH de la pepsine gastrique est compris entre 1,5 et 2,5 ; celui de l'arginase du foie entre 8 et 9 ; pour la trypsine pancréatique, c'est à pH 8 que son fonctionnement est optimal.

En respectant le pH optimal ainsi que la température optimale, on permet à la réaction enzymatique de se faire dans les meilleures conditions. Si ces valeurs ne sont pas respectées, l'enzyme risque d'être dénaturée ou inactivée.

Ceci explique que, pour être conservé intact, un échantillon doit subir parfois un léger chauffage ou être conservé au froid. On cherche ainsi à dénaturer ou à inactiver les enzymes contenues dans cet échantillon. Cela va le maintenir dans son état initial au moment du prélèvement (*voir* chapitre « Méthodes d'études et d'analyse des biomolécules »).

L'absence de produits dénaturant la nature protéique de l'enzyme (détergents, solvants organiques) conditionne le bon fonctionnement des enzymes.

Effecteurs enzymatiques (réponse à la question 9)

Sont appelés « effecteurs *enzymatiques* », tous composés chimiques capables de modifier l'activité d'une enzyme. Quatre catégories de produits existent :

- les activateurs d'enzyme : ils favorisent la réaction enzymatique en accélérant la vitesse de la réaction un peu comme un autre catalyseur ;
- les répresseurs enzymatiques : ils ralentissent la réaction enzymatique ;
- les inducteurs enzymatiques ;
- les inhibiteurs enzymatiques.

Seules les deux dernières catégories, étant les plus fréquentes, seront développées.

Inducteurs enzymatiques

En présence d'inducteurs enzymatiques, la réaction sera plus intense. Ils agissent en augmentant la synthèse des enzymes lesquelles, plus nombreuses, permettent à la réaction de s'amplifier. Leur action n'est pas immédiate (il faut que la cellule produise les enzymes) et leur effet perdure, malgré l'arrêt de leur prise, tant que l'enzyme sera présente.

Les inducteurs des enzymes microsomiales sont impliqués dans le métabolisme des médicaments (*voir* partie « Pharmacologie générale », chapitre « Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques »).

Inhibiteurs enzymatiques

Un inhibiteur enzymatique réduit l'activité enzymatique en se liant à l'enzyme de telle façon que sa liaison au substrat soit modifiée. Il y a plusieurs types d'inhibition selon l'interaction avec l'enzyme. Les médicaments dont la cible d'action est enzymatique sont le plus souvent des inhibiteurs d'enzyme.

▸ Inhibition réversible

Elle est souvent compétitive : ces inhibiteurs ont une structure spatiale qui évoque celle du substrat, auquel ils se substituent sur le site actif. Ils ne peuvent être transformés et freinent ainsi l'activité de l'enzyme.

Pas de réaction $\leftarrow$ EI + S $\leftrightarrows$ I + E + S $\leftrightarrows$ ES $\leftrightarrows$ P + E

Le captopril (Lopril®) et l'énalapril (Renitec®) sont des inhibiteurs réversibles de l'enzyme de conversion qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II et sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle.

▸ Inhibition irréversible

L'aspirine (acide acétylsalicylique) intervient dans la cascade arachidonique en inhibant la cyclo-oxygénase (COX) par acétylation. Cette réaction chimique est irréversible, l'acétylation forme une liaison covalente. L'action de l'aspirine durera le temps de vie de la COX.

Anabolisme, catabolisme, métabolisme et métabolisme de base (réponse à la question 10)

- *Anabolisme :* ensemble des réactions conduisant à la synthèse de molécules organiques.
- *Catabolisme :* ensemble des réactions conduisant à la dégradation de molécules organiques.
- *Métabolisme :* ensemble des transformations chimiques et physico-chimiques qui ont lieu dans tous les tissus de l'organisme et que subissent les constituants de la matière vivante.
- *Métabolisme de base :* énergie nécessaire à l'activité minimale de l'organisme, au repos absolu, à jeun depuis douze à dix-huit heures et à une température de 18 à 20 °C.

Glycolyse : définition et bilan énergétique (réponse à la question 11)

Définition

La glycolyse est la réaction du métabolisme transformant le glucose en deux molécules de pyruvate.

72. **Quelle information est exacte ? La glycolyse produit :**
   a) une molécule d'ATP, et 2 molécules $NADH_2$;
   b) deux molécules d'ATP, et 2 molécules $NADH_2$;
   c) trois molécules d'ATP, et 2 molécules $NADH_2$;
   d) quatre molécules d'ATP, et 2 molécules $NADH_2$;
   e) cinq molécules d'ATP, et 2 molécules $NADH_2$.

73. **Quelle information est exacte ? La chaîne respiratoire permet de réoxyder une molécule de NADH,H+ en NAD en produisant :**
   a) deux molécules d'ATP ;
   b) trois molécules d'ATP ;
   c) quatre molécules d'ATP ;
   d) cinq molécules d'ATP ;
   e) une molécule d'ATP.

74. **Quel déchet chimique est obtenu dans le catabolisme des protéines ?**
   a) L'oxygène.
   b) Le glucose.
   c) L'ammoniac.
   d) L'azote.
   e) Le carbone.

75. **Quelle information est exacte ? La chaîne respiratoire permet de réoxyder une molécule de FADH,H^+ en FAD en produisant :**
   a) deux molécules d'ATP ;
   b) trois molécules d'ATP ;
   c) quatre molécules d'ATP ;
   d) cinq molécules d'ATP ;
   e) six molécules d'ATP.

76. **Pourquoi faut-il éviter de prendre de l'aspirine avant une opération ?**

■ Réponses

67. *Glycolyse (production) :c).*

68. *Inhibition compétitive : b).*

69. *Cycle de Krebs : b) et c).*

70. *Synthèse du glucose : c).*

71. *Glycolyse (transformation) : b).*

72. *Glycolyse (production) : b).*

73. *Chaîne respiratoire : b).*

74. *Déchet chimique : c).*

75. *Chaîne respiratoire : a).*

76. *L'aspirine a une forte affinité pour la COX plaquettaire. L'acétylation de cette enzyme empêche la formation de thromboxane A2 indispensable à l'agrégation plaquettaire. La durée de vie des plaquettes étant de deux semaines, il est déconseillé de prendre de l'aspirine dans les dix jours précédant une intervention chirurgicale. Le risque hémorragique est trop élevé.*

Opérations de mesure en masse

La pesée en pharmacie est un acte très important puisqu'il s'agit de produits possédant des propriétés thérapeutiques particulières pouvant parfois présenter un certain degré de toxicité. Il faut donc aborder cette manipulation avec minutie et précision.

Si une erreur survient lors de la pesée du principe actif ou de l'excipient, on peut avoir soit un surdosage (risque toxique), soit un sous-dosage qui entraîne alors une inactivité car le seuil minimum de concentration efficace ne sera pas atteint.

Définition

Peser un corps, c'est déterminer le rapport entre sa masse et l'unité de masse ; c'est donc comparer sa masse à celle d'autres corps étalonnés. L'unité principale de masse est le kilogramme (égal à la masse d'un dm^3 d'eau purifiée à 4 °C).

Différence entre masse et poids d'un corps

La masse d'un corps est la quantité de matière qui le constitue. Elle reste toujours la même alors que son poids peut varier.

Le poids est la force égale au produit de la masse par l'accélération de la pesanteur (attraction de la Terre nommée g qui dépend de la latitude et de l'altitude. À Paris, $g = 9{,}81\ m/s^2$). Le poids d'un corps n'est pas le même sur la Terre ou dans l'espace. Il s'exprime en newton (N).

Notion d'incertitude

Le résultat d'une mesure est toujours incertain car il laisse place à une erreur possible. On appelle « incertitude absolue » la différence entre le résultat obtenu et la valeur exacte.

L'« incertitude relative » est le rapport entre l'incertitude absolue et la mesure, exprimée en pourcentage.

Par exemple, pour peser 8 g de bicarbonate de sodium, le choix de la balance se fera en calculant le pourcentage d'incertitude.

- Roberval : 1 g d'incertitude absolue.
  L'incertitude relative sera de $1 \times 100 / 8 = 12.5$ %. La pesée est trop imprécise.
- Trébuchet et la plupart des balances électroniques : 0,01 g d'incertitude.
  L'incertitude relative sera de $0{,}01 \times 100 / 8 = 0{,}125$ %. La pesée est raisonnablement précise.

L'incertitude relative acceptable est au maximum de 10 %.

Balances

▸ Qualités d'une balance

Elle doit posséder quatre qualités essentielles.

▹ ***Justesse***

Une balance est juste si elle est en équilibre à vide, si son équilibre n'est pas modifié par l'introduction de poids égaux sur chacun des deux plateaux et si, après obtention d'un équilibre, celui-ci n'est pas modifié par l'inversion des masses sur les plateaux.

▹ ***Force***

C'est la masse la plus forte que l'on puisse placer sur les plateaux sans risque de détérioration des couteaux. On l'appelle également « portée maxima ».

Attention : il s'agit de la force de la balance et non pas de la force du plateau. Il faut donc tenir compte de la tare.

▹ ***Sensibilité***
C'est la masse qui constitue la plus petite charge susceptible de faire pencher la balance du côté de cette masse, c'est-à-dire de provoquer un déplacement visible de l'aiguille. Plus ce poids est léger, plus la balance est sensible.

▹ ***Fidélité***
Une balance est fidèle si elle donne toujours le même résultat lorsqu'on recommence la même pesée à des moments différents : la position d'équilibre du fléau est toujours la même et est indépendante de la position des masses sur les plateaux. La fidélité est la qualité essentielle d'une balance.

▸ Différents types de balance utilisés en pharmacie

Les balances employées en pharmacie varient par leur forme, leur force et leur sensibilité, suivant l'usage auquel on les destine et la précision avec laquelle doit être réalisée une pesée. Il est impossible de peser 1 kg ou 1 mg sur une même balance.

▹ ***Balance de Roberval (mécanique)***
Elle est encore couramment employée. Sa sensibilité est de l'ordre du gramme et sa force est de 5 kg en général. Ne jamais peser moins de 10 g sur cette balance.

Le fléau est muni d'un couteau central et de deux couteaux latéraux. À ses extrémités se trouvent deux tiges supportant les plateaux. À l'intérieur du socle se trouve un contre-fléau inférieur qui relie les deux tiges pour que celles-ci conservent toujours leur position. Au repos, cette balance est toujours en position oscillatoire.

▹ ***Trébuchet (mécanique)***
Les plateaux sont suspendus aux deux couteaux latéraux, la charge est sous le fléau. Pour ménager l'arête des couteaux, les plateaux reposent sur un socle en bois et sont mis en suspension au moment de la pesée par la manœuvre d'un levier ou d'un bouton. Sa sensibilité est de 1 cg. C'est une balance très sensible. Sa force moyenne est de 50 g, mais peut atteindre 200 g. Ne jamais peser moins de 0,05 g sur cette balance.

Pour des pesées plus délicates, on emploie le trébuchet de précision auquel on réserve les pesées de l'ordre du milligramme. La balance est sous cage pour éviter les déplacements d'air.

Multiples du gramme	Sous-multiples du gramme
1 poids de 1 g 2 poids de 2 g 1 poids de 5 g 2 poids de 10 g 1 poids de 20 g 1 poids de 50 g 2 poids de 100 g 1 poids de 200 g 1 poids de 500 g	1 poids de 1 cg 2 poids de 2 cg 1 poids de 5 cg 2 poids de 1 dg 1 poids de 1 dg 1 poids de 5 dg

Tab. 1. **Masses marquées utilisées pour les balances Roberval et les trébuchets.**

▹ ***Balances électroniques***

Elles sont équipées d'un microprocesseur qui permet l'affichage digital direct. Ces balances peuvent remplacer à la fois le trébuchet et la Roberval car leur précision peut varier (pour les officinales) de 0,001 g à 0,10 g, avec des forces allant jusqu'à 3 kg.

▹ ***Balance électronique avec imprimante***

Ces balances ne nécessitent pas l'emploi de multiples et de sous-multiples du gramme. De plus, elles peuvent être reliées à des imprimantes qui indiquent sur un ticket la date, l'heure, la masse brute, la masse nette et la tare.

▹ ***Double pesée de Borda***

Cette technique permet d'avoir des pesées exactes, car il n'y aura pas d'intermédiaires (flacon, capsule, bécher, etc.) sur lesquels les liquides adhéreraient. Elle permet aussi un gain de temps.

▹ ***Compte-gouttes normalisé***

Il permet de mesurer de petites quantités de liquide (inférieures à 5 g), suivant son nombre de gouttes au gramme indiqué dans *La Pharmacopée*, grâce à ses dimensions normalisées.

Lorsqu'un liquide s'écoule librement dans un tube capillaire, il se forme à son extrémité une goutte qui grossit peu à peu. Le liquide est retenu par une sorte de sac constitué par une membrane due aux forces de la tension superficielle. Quand le poids de la goutte devient supérieur aux forces de la tension superficielle, la goutte tombe.

La Pharmacopée indique que 20 gouttes à 20 ± 1 °C qui s'écoulent en chute libre d'un compte-gouttes normal tenu en position verticale à un débit constant d'une goutte par seconde pèsent 1 000 ± 50 mg.

Le volume et le poids des gouttes sont déterminés par des lois physiques :

- les gouttes qui se forment à l'extrémité d'un capillaire ont, pour un même liquide, des poids proportionnels à la surface dont elles se détachent : c'est pour cette raison que le compte-gouttes officinal est calibré. Ses dimensions sont constantes et inscrites à *La Pharmacopée* ;
- pour une même surface, le poids des gouttes est proportionnel à la tension superficielle de chaque liquide ; il dépend donc de la nature du liquide, c'est-à-dire de sa viscosité à une température donnée.

Donc, pour un liquide donné, à une température donnée, et pour un capillaire donné, les forces de tension superficielle sont toujours identiques. Le poids des gouttes est toujours constant. Par exemple, 1 g d'eau purifiée donne XX gouttes.

Le nombre de gouttes s'exprime en chiffres romains.

I	V	X	L	C	D	M
1	5	10	50	100	500	1 000

Tab. 2. **Conversion des chiffres romains en chiffres arabes.**

Les autres chiffres sont formés à partir des règles suivantes :

- tous les signes semblables placés côte à côte (avec un maximum de trois) s'ajoutent : CC = 200 ;
- tout signe placé à la droite d'une autre valeur supérieure s'ajoute : XIII = 13 ;
- tout signe inférieur placé à la gauche d'une autre valeur supérieure se retranche : XL = 40.

Densité d'un solide ou d'un liquide

C'est un nombre abstrait qui n'a pas d'unité. La densité est définie par rapport à une substance de référence qui est l'eau. La densité d'une substance est le rapport de la masse de substance et de la masse d'eau à volumes égaux.

Compte tenu de la masse volumique de l'eau (1 g/cm^3), la valeur obtenue pour la densité d'une substance est la même que celle de sa masse volumique.

Densité d'un gaz

C'est le rapport entre la masse de ce gaz et la masse d'un volume égal d'air.

Densimètres

Il y en a de plusieurs sortes : densimètres, aréomètres, pèse-alcools, pèse-acides « traditionnels ».

> **Rappel du principe d'Archimède**
> **Tout corps plongé dans un liquide subit de la part de celui-ci une poussée verticale dirigée de bas en haut, égale au poids du volume déplacé.**

Les densimètres sont des tubes de verre cylindriques, creux, gradués, lestés de grenaille de plomb, plongés dans les liquides. Ils s'y enfoncent verticalement, plus ou moins profondément, en fonction des forces (de haut en bas, due à son poids, et de bas en haut, due à la poussée d'Archimède) qui s'opposent. Le poids du liquide déplacé est égal au volume du liquide déplacé (volume immergé de l'aréomètre) que multiplie la densité de ce liquide. Lorsque l'appareil est stabilisé, la lecture se fait selon la graduation, au point d'affleurement.

Le volume immergé de l'aréomètre varie de manière inverse à la densité du liquide dans lequel il est immergé : plus la densité est faible, plus l'aréomètre s'enfonce.

Manipulation

▸ Pour un liquide ou une poudre

Sur une balance (de préférence électronique), tarer une éprouvette graduée. Verser dans cette éprouvette, par exemple, 50 mL de liquide ou de poudre. Placer l'éprouvette sur la balance et lire sa masse. Il suffit d'appliquer la formule :

Densité = masse/volume

▸ Pour un solide (non pulvérulent)

Peser le corps solide pour déterminer sa masse : dans un récipient gradué, si possible à large ouverture, mesurer précisément un volume d'eau. Plonger le corps solide dans le récipient et lire le volume d'eau déplacé qui correspond au volume du corps solide. Il suffit d'appliquer la formule :

Densité = masse/volume

est passée de A en B, on casse le vide en faisant entrer un gaz inerte comme l'azote, et on bouche les flacons contenant le produit sec, appelé « lyophilisat ».

Cette méthode est utilisée pour les substances médicamenteuses fragiles (plasma, sérum), pour la conservation de substances vivantes (levures, par exemple) et la fabrication des lyophilisats.

Les conditions de ce procédé - travailler à basse température, à pression réduite, en l'absence de phase liquide intermédiaire - éliminent en grande partie les facteurs d'altération et de dénaturation des autres méthodes de dessiccation. Le produit obtenu possède un caractère lyophile, c'est-à-dire une avidité pour l'eau qui permet une reconstitution rapide et intégrale de la solution initiale.

▸ Sous vide

Le plus souvent, ce procédé est combiné à une autre méthode de dessiccation pour augmenter le rendement. Le point d'ébullition d'un liquide est abaissé, donc l'évaporation est accélérée. Les altérations dues à l'air sont minimisées.

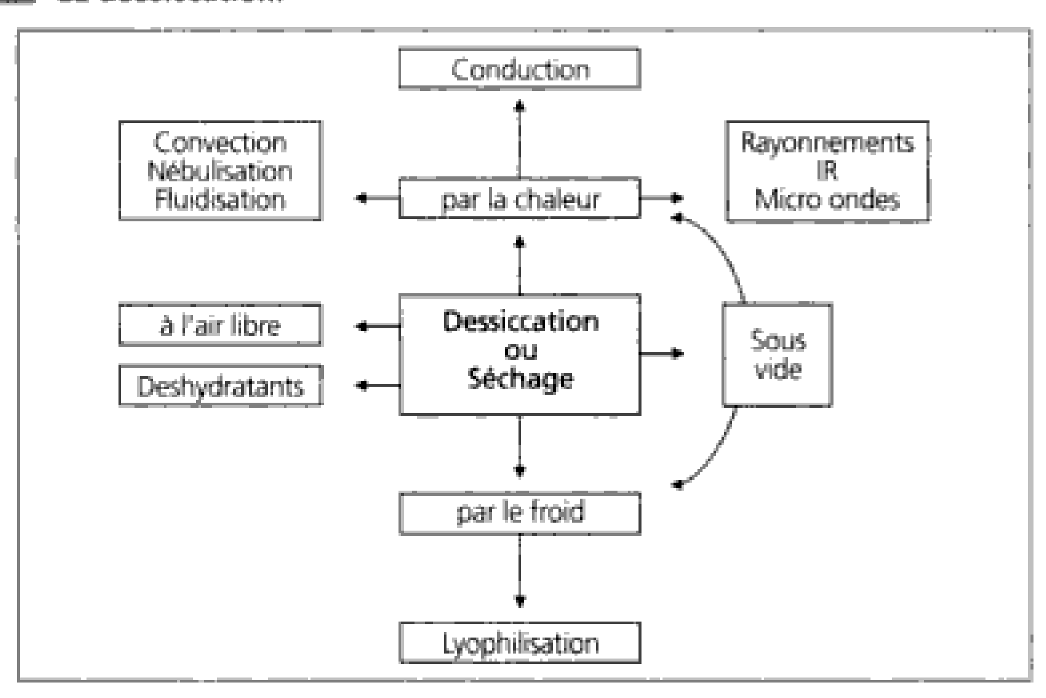
▸ Utilisation des déshydratants

Ce sont les déshydratants qui assurent la stabilité des substances peu riches en eau et pour des extraits de végétaux secs. Les substances utilisées sont des corps chimiques avides d'eau. Le plus efficace est l'anhydride phosphorique.

Dans le cas des comprimés effervescents, on utilise le gel de silice (silicagel) placé dans le bouchon du tube de comprimés.

La capacité d'absorption de tous ces déshydratants est très limitée. Ils ne peuvent donc servir qu'à parfaire une dessiccation ou à déshydrater une substance peu riche en eau.

Fig. 1. **La dessiccation.**



Pulvérisation

Définition et intérêt

Le broyage, ou pulvérisation, des solides consiste à diviser des substances solides en particules de taille réduite dont la granulométrie sera déterminée par l'opération de tamisage. La granulométrie mesure le degré de division des solides.

Cette opération est complémentaire de la dessiccation ; elle est indispensable pour réduire en poudre les principes actifs des substances. Elle permet :
- la préparation de nombreuses formes galéniques : gélules, comprimés, suspensions (pansements gastriques), collyres ou pommades ophtalmiques, gélules de poudre de plantes, sachets de poudre, etc. ;
- une vitesse de dissolution ou d'extraction plus rapide car la surface de contact drogue-solvant est plus grande ;
- d'améliorer la stabilité des suspensions : plus la poudre est fine, plus la préparation est stable.

Méthodes et matériel

▸ Opérations préliminaires

Il est parfois nécessaire d'effectuer un séchage (dessiccation) de certaines drogues pour faciliter leur broyage (pulvérisation).

Tout d'abord, on trie la matière première de toutes les parties inutiles : c'est la « mondation » (ex. : les feuilles sur les tiges).

On effectue ensuite un broyage grossier par :
- rasion : l'utilisation d'une râpe permet d'obtenir des copeaux (ex. : le beurre de cacao) ; utilisé pour les drogues semi-dures ;
- section : avec des instruments tranchants (ex. : les racines) ; utilisé pour les substances élastiques ;
- concassage : avec des marteaux, des pilons ; utilisé pour les drogues très dures, on les réduit en fragments grossiers sous l'influence de chocs répétés.

▸ Mécanismes de la pulvérisation

La division mécanique peut se faire par :
- compression ;
- percussion ;
- abrasion ;
- cisaillement ;
- arrachement, etc.

▸ Choix d'un appareil de pulvérisation

On tiendra compte des facteurs suivants :
- propriétés de la substance à pulvériser (dureté, friabilité) ;
- taille des particules à pulvériser et de celle des particules à obtenir ;
- forme des particules à obtenir ;
- quantité à traiter car l'appareil choisi doit assurer un rendement convenable.

▸ Appareils de pulvérisation

▹ *Matériel utilisé en officine*

On rencontre :
- le mortier et le pilon : le plus souvent en porcelaine ou en verre ; c'est le matériel le plus utilisé pour les petites quantités à pulvériser ;
- le porphyre : c'est une plaque en verre dépoli, en marbre ou en porphyre (roche de l'Estérel) sur laquelle on frotte une molette (sorte de pilon avec une surface inférieure plane) également en verre, en marbre ou en porphyre, permettant d'obtenir des poudres très fines ;
- le broyeur à hélices ou à couteaux : l'exemple type est le mixeur. Le broyage est effectué par percussion et cisaillement des substances ;

supérieur au tamis inférieur). L'ensemble est agité pendant un certain temps (10 min environ). À la fin de l'opération, la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée et les résultats sont portés sur un graphique. L'examen de la courbe obtenue (ou histogramme de fréquence) permet de recueillir les renseignements sur la répartition granulométrique et l'homogénéité des différentes particules d'une poudre.

La finesse d'une poudre peut être exprimée à l'aide d'un seul ou de deux numéros de tamis :

- un seul numéro : le tamis doit laisser passer au moins 97 % ;
- deux numéros :
  - le tamis le plus grand laisse passer au moins 95 % ;
  - le tamis le plus petit au maximum 40 %.

▸ Comptage

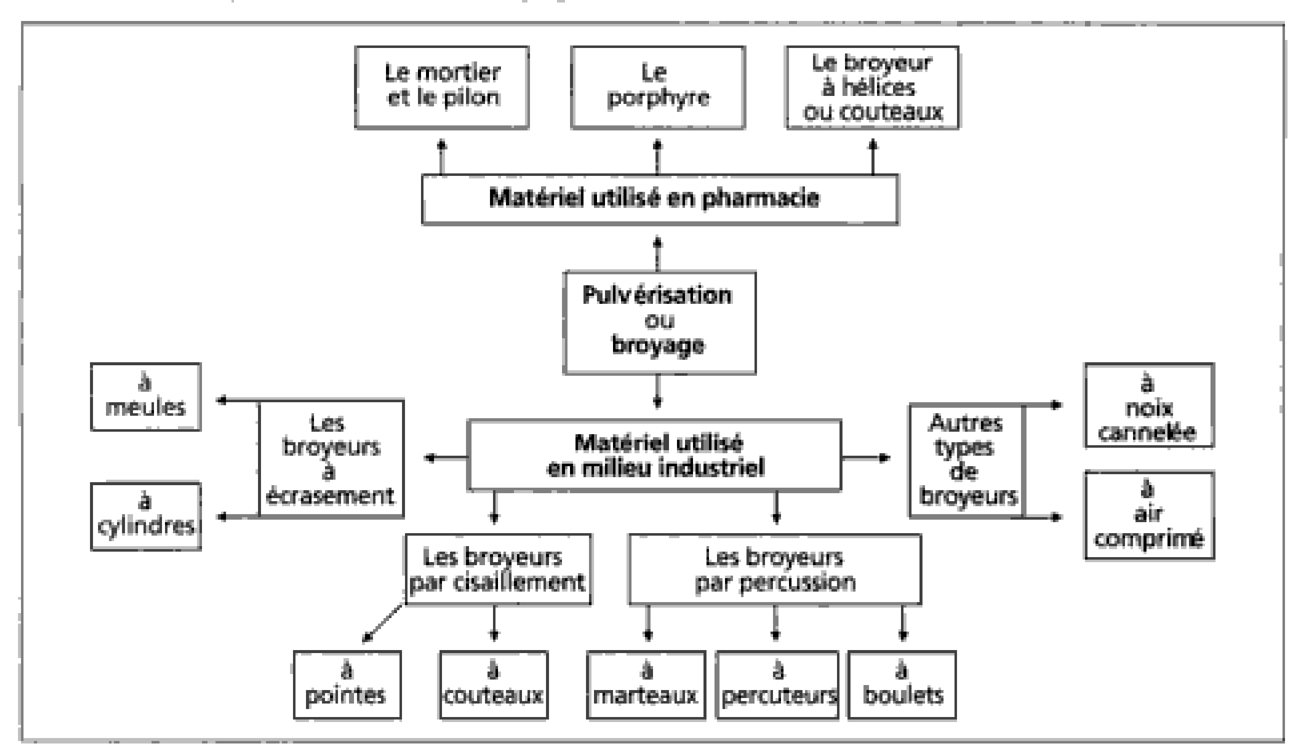
Il peut se faire grâce à un microscope, à un compteur de particules ou à un laser.

▸ Importance de la granulométrie

Elle intervient dans :

- la vitesse de dissolution ;
- l'homogénéité et la stabilité ;
- les qualités des comprimés ;
- la stabilité des suspensions ;
- le pouvoir absorbant des poudres ;
- le dosage ou répartition volumétrique des poudres ;
- la biodisponibilité des principes actifs peu solubles administrés sous forme liquide.

Fig. 2. La pulvérisation ou broyage.



Mélanges et dispersion

Définition

Le but de cette opération consiste à rendre homogène l'association de plusieurs substances, qu'elles soient solides, pâteuses, liquides ou gazeuses. Le résultat de l'opération est une préparation appelée aussi « mélange ».

▹ ***Mélangeurs à cuve fixe***
On rencontre :
- système d'agitation vertical :
  - mélangeurs planétaires à bras : le bras tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même ;
  - mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale : constitué d'une cuve conique et d'une vis sans fin le long de la paroi ;
- système d'agitation horizontal : le système d'agitation varie selon les appareils :
  - mélangeurs à ruban ou vis hélicoïdale ;
  - mélangeurs à bras type pétrin (substances pâteuses) ;
  - mélangeurs à socs : les bras sont en forme de soc de charrue.

▹ ***Pour substances liquides***
On peut utiliser des agitateurs à palettes, à hélices ou à turbine.

Contrôle de l'homogénéité

▸ À l'officine

Le contrôle est visuel :
- on ajoute un colorant de type carmin au moment du mélange ;
- on vérifie en tassant la poudre finie dans une boîte rigide : les parties de granulométries différentes se séparent.

▸ Dans l'industrie

On vérifie :
- l'homogénéité du mélange en prélevant trois échantillons de la poudre à trois niveaux différents (en bas, en surface et à mi-hauteur) et en dosant le principe actif dans chacun des neuf prélèvements ;
- la reproductibilité du procédé : l'opération et les vérifications sont répétées deux autres fois ;
- les autres caractéristiques prévues du mélange : caractères organoleptiques, granulométrie, écoulement, densité avant et après tassement.

Le résultat de la validation est considéré comme satisfaisant si les doses trouvées dans chaque échantillon et les autres caractéristiques mesurées se trouvent toutes dans les limites préalablement établies. Le mélange conforme est alors accepté par le laboratoire de contrôle.

Incompatibilités

Il y a incompatibilité entre deux substances lorsque leur mélange donne lieu à une réaction inattendue. Une incompatibilité peut :
- ne pas avoir d'effet sur la préparation ou sur le malade ;
- être néfaste, voire mortelle ;
- être recherchée pour faciliter la réalisation d'une formule.

Deux règles sont à garder présentes à l'esprit :
- avant de réaliser une préparation, s'assurer de l'absence d'incompatibilité ;
- s'il existe une incompatibilité, elle est souvent « tournée » (évitée) en séparant les deux substances incompatibles par le véhicule (sirop, suppocire, lanoline, silice hydratée, etc.).

Éviter d'ajouter un composant non prescrit dans la formule.

▸ Incompatibilités physiques

Elles se traduisent, par exemple, par des changements d'état dus à l'hygroscopie des substances :

- les nébulisats captent l'humidité de l'air et deviennent pâteux ;
- le chlorure de calcium est déliquescent, c'est-à-dire qu'il se liquéfie au contact de l'air. L'efficacité thérapeutique n'est d'ailleurs pas remise en cause par ces changements d'état.
- la caféine est peu soluble dans l'eau : vérifier le coefficient de solubilité de chaque composant par rapport au solvant prescrit.

▸ Incompatibilités chimiques

Ce sont les plus nombreuses. Par exemple :

- la glycérine triturée avec le permanganate de potassium peut exploser ;
- le benzoate de sodium associé au chlorure de calcium en solution donne du benzoate de calcium insoluble ;
- l'acide citrique associé au bicarbonate de sodium en préparation liquide donne un dégagement de gaz carbonique ;
- le camphre associé au menthol donne un mélange eutectique (liquide). Cette incompatibilité est souvent recherchée pour des formes comme les pommades.

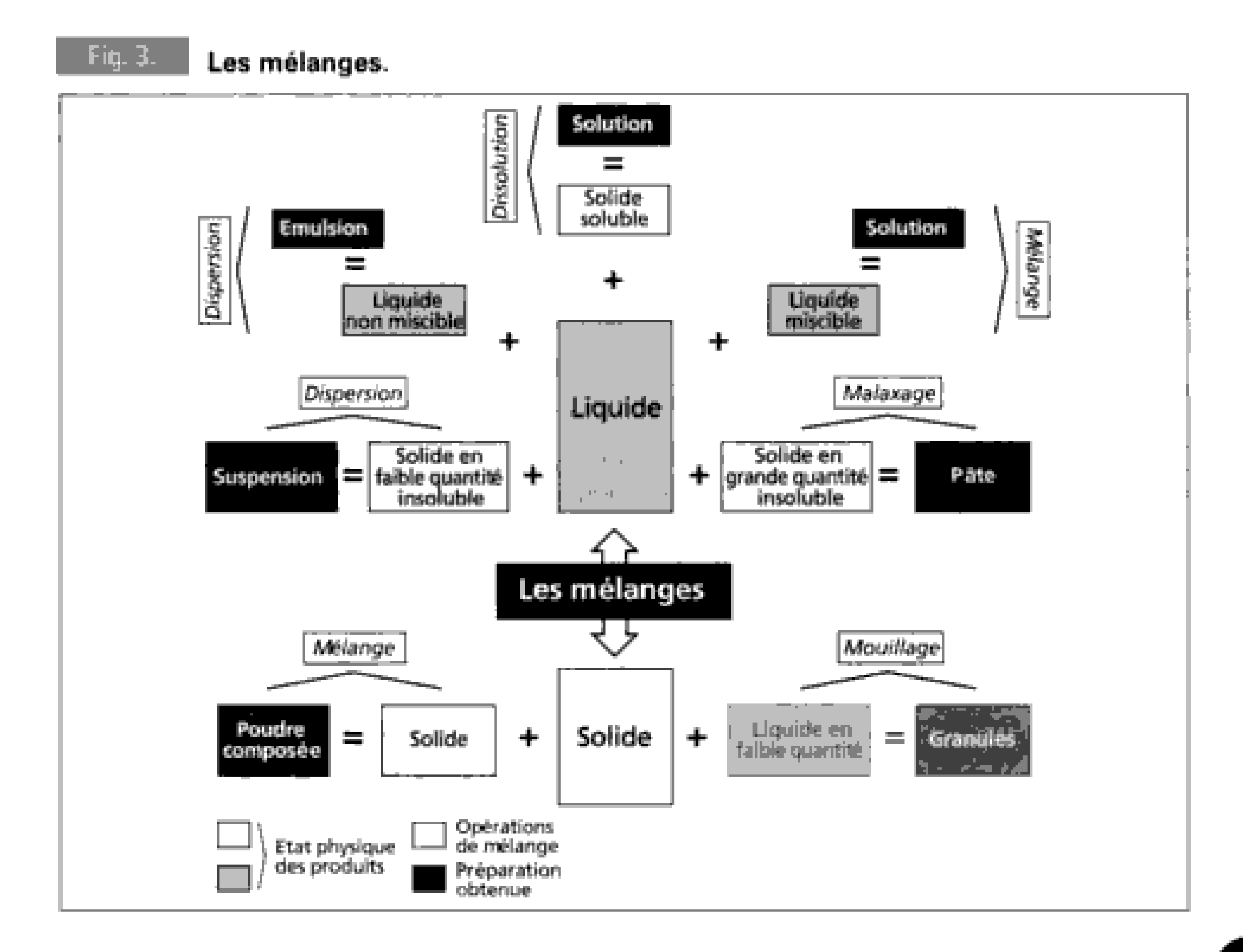
▸ Incompatibilités pharmacologiques

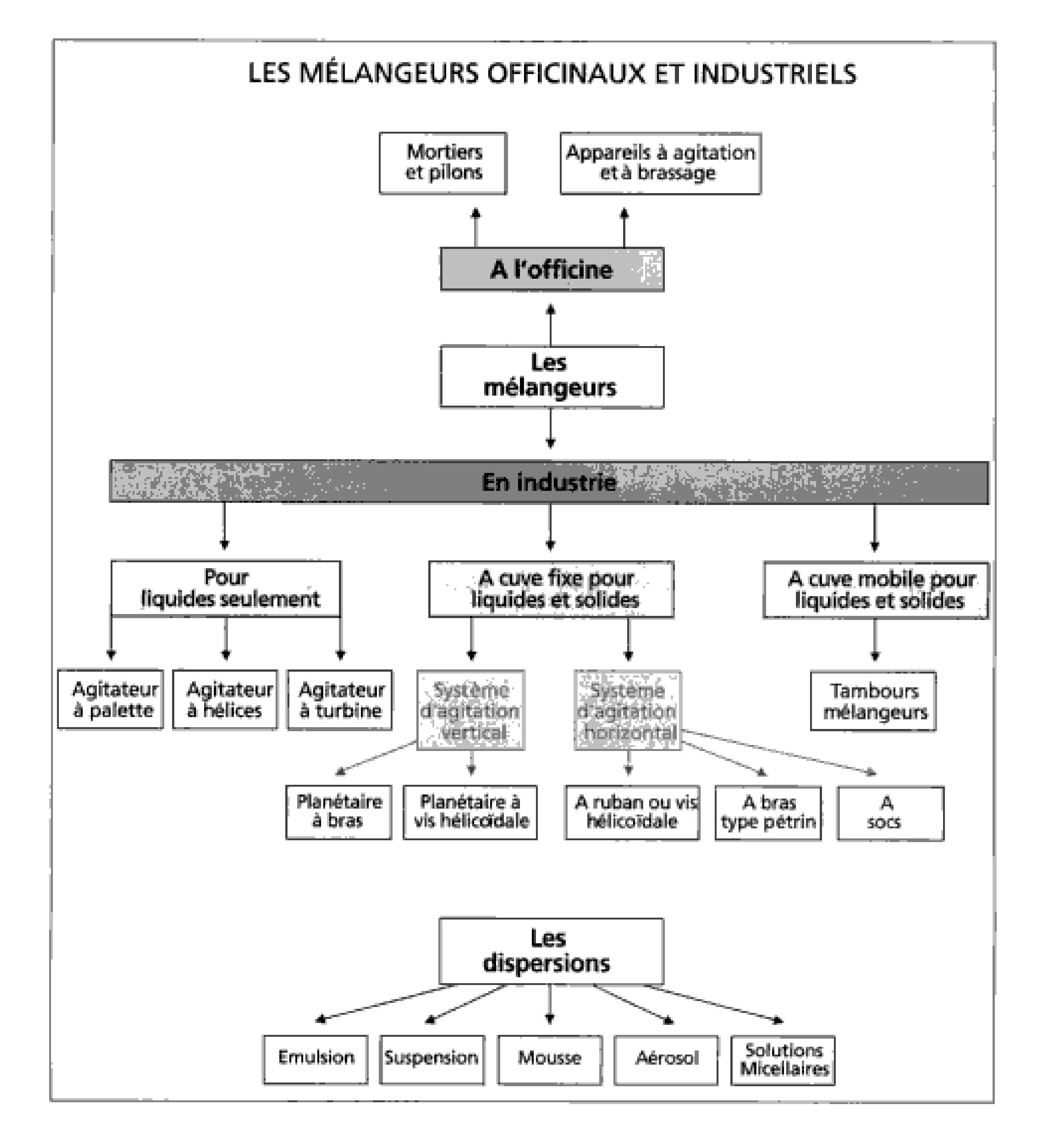
Elles sont très rares mais parfois volontaires dans certaines formules. Par exemple, le sirop Rinathiol prométhazine associe un fluidifiant et un antitussif.

▸ Incompatibilités pharmaceutiques

Elles sont rares aussi. Par exemple, si la forme galénique n'est pas adaptée aux composants : l'insuline n'est administrable que par voie parentérale car elle est détruite par les sucs digestifs.

Fig. 3. **Les mélanges.**





Dissolution

Définition

La dissolution consiste à diviser une substance solide à l'état moléculaire au sein d'un liquide. Elle conduit à une préparation homogène appelée « solution ».

Les solutions sont des préparations liquides obtenues par dissolution d'une ou plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié.

Principe actif + solvant = solution.

Lorsque plusieurs molécules restent associées sous forme de micelles de dimension variant de 0,1 à 0,001 µm (seulement visibles au microscope), on a une *solution colloïdale* ou *pseudo-solution* (ex. : argent colloïdal en suspension dans l'eau purifiée).

En pharmacie galénique, on distingue deux sortes de dissolutions :

- la dissolution simple ou complète ;
- la dissolution extractive ou partielle, qui laisse un résidu ou marc (drogues végétales ou animales).

Dissolution simple ou complète

Une dissolution est dite « complète » lorsque le solvant, en proportion suffisante, est capable de dissoudre entièrement la substance : on n'obtient plus qu'une seule phase liquide homogène.

▸ Différents procédés de dissolution

▹ *Dissolution par simple contact à froid*

Elle est réalisée dans une capsule avec un agitateur, pour des substances très solubles.

▹ *Dissolution par trituration au mortier*

Elle est réalisée dans un mortier de forme haute, pour des substances moins solubles. En triturant, on augmente les surfaces de contact et on les renouvelle.

▹ *Dissolution par intermédiaire*

Certains corps, très peu solubles dans l'eau, peuvent toutefois s'y dissoudre grâce à un intermédiaire (ex. : l'iode se dissout dans l'eau en présence d'iodure de potassium).

▹ *Dissolution par réaction chimique*

Certains corps sont très peu solubles dans l'eau (ou dans un autre solvant) mais ils deviennent solubles si on ajoute une substance chimique capable de les transformer (ex. : l'aspirine devient soluble dans l'eau après transformation en acétylsalicylate de lysine).

▹ *Dissolution faite à chaud*

Dans de nombreux cas, la chaleur rend la dissolution plus facile et plus rapide car elle augmente la solubilité des corps.

▹ *Dissolution « per descensum »*

Le corps à dissoudre est placé dans un nouet de toile ou de gaze serré, suspendu à la partie supérieure du flacon et plongeant dans le liquide. Le corps se dissout peu à peu, et la solution, plus dense que le solvant, tombe au fond du flacon.

Cette technique est facile à mettre en œuvre en officine et permet de gagner du temps, car la solution se fait d'elle-même, sans agitation. Elle est intéressante également pour les substances peu solubles, car elles sont toujours en contact avec du solvant pur (ex. : le soluté alcoolique d'iode officinal peut être préparé par cette méthode).

▸ Coefficient de solubilité

La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties du solvant nécessaire pour dissoudre une partie de la substance considérée.

Le coefficient de solubilité est le rapport entre la quantité du corps à dissoudre et la quantité de solvant pur.

▸ Concentration d'une solution

La concentration d'une solution est le rapport entre la quantité du corps dissous et la quantité totale de la solution.

Dissolution extractive

La dissolution extractive s'effectue sur une substance incomplètement soluble dans le solvant utilisé. Les principes actifs extraits des drogues végétales sont souvent obtenus par cette méthode. On élimine le résidu ou marc par filtration à la fin de la

▸ Caractéristiques d'un réseau filtrant

▹ ***Porosité***

C'est la seule caractéristique sûre. Elle est définie par le diamètre moyen des pores (ou canalicules). La détermination du point bulle permet de mesurer ce diamètre (supposé régulier et identique).

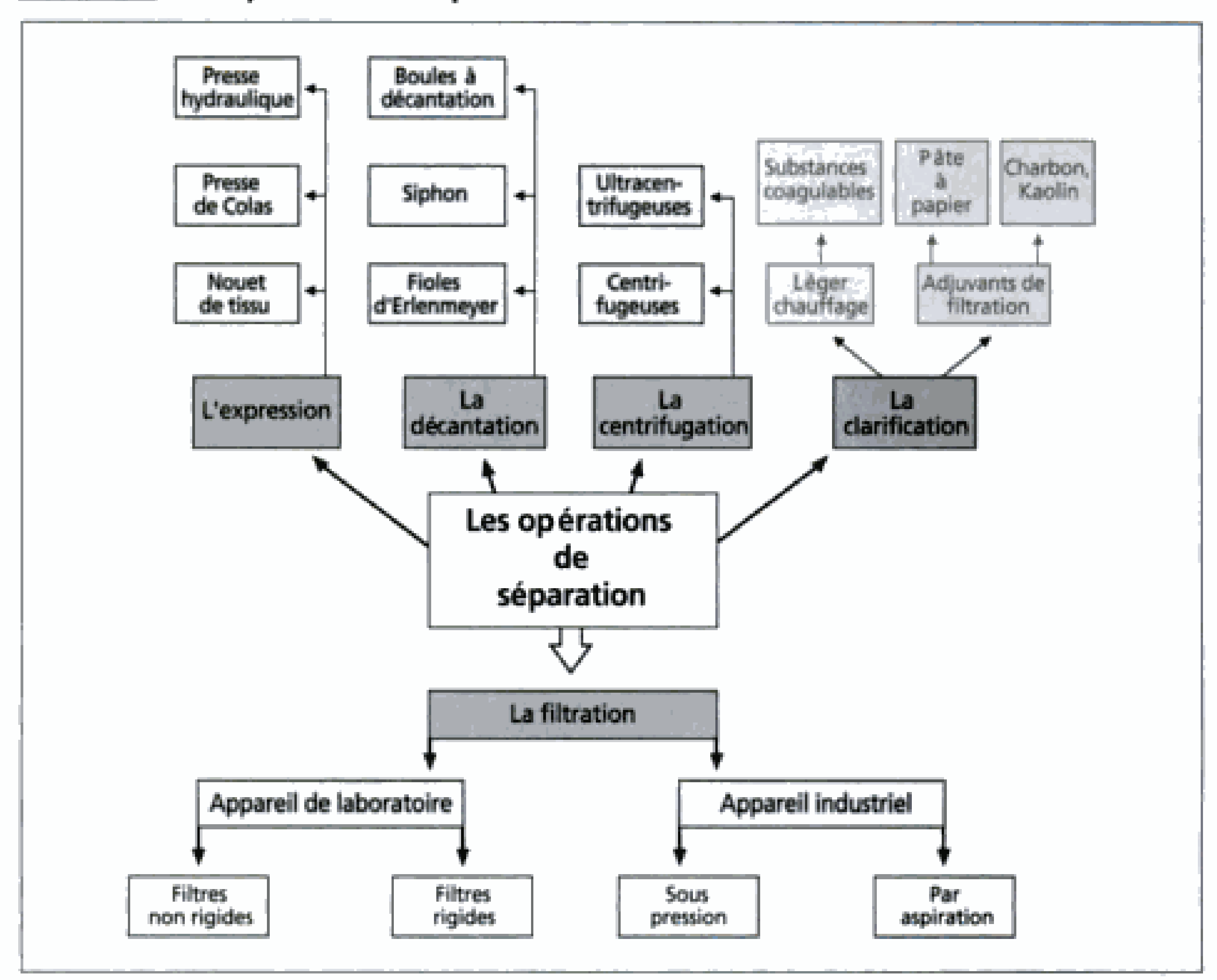
Le filtre à étudier est placé sur une enceinte hermétiquement close dans laquelle on peut faire varier la pression par arrivée progressive d'air comprimé. On imprègne le filtre d'une quantité suffisante de liquide et on cherche la pression nécessaire pour qu'un gaz puisse vaincre les forces de capillarité qui retiennent le liquide dans les canalicules. La pression est augmentée progressivement et l'apparition des premières bulles correspond aux pores ayant le plus grand diamètre. Le point bulle permet de déterminer la taille des particules les plus grosses pouvant passer à travers le réseau filtrant grâce à une formule qui relie les valeurs de pression au diamètre des pores. Après avoir augmenté la pression, des bulles apparaissent sur l'ensemble de la surface. On obtient ainsi le diamètre moyen des pores, ce qui donne une indication sur le débit.

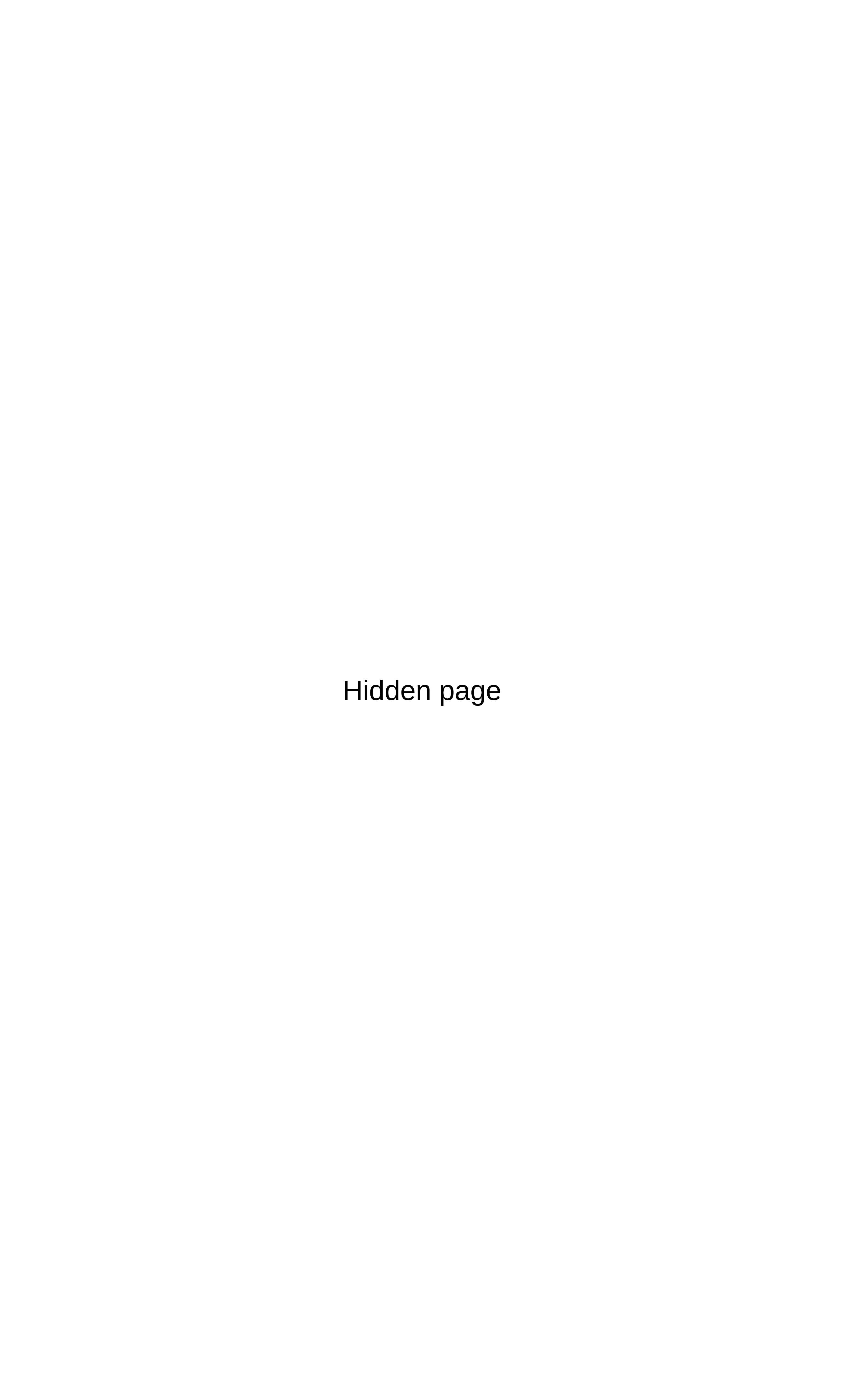
▹ ***Débit***

On détermine le débit d'une installation de filtration en mesurant le temps que met un volume donné de liquide à traverser un filtre. Il s'exprime en mL/min ou en m^3/h.

Au cours d'une filtration, le débit n'est pas constant car il se produit un phénomène de colmatage. Les particules retenues s'accumulent à la surface du filtre et forment un gâteau, ce qui augmente l'épaisseur du filtre. De plus, les particules retenues dans les canalicules arrivent à les obstruer ou à réduire leur diamètre. Une porosité réduite entraîne la rétention de fines particules, mais en contrepartie un débit faible. La réciproque est vraie.

Fig. 5. Les opérations de séparation.





Stérilisation

Définition

La stérilité est l'absence de micro-organismes viables. La stérilisation est la mise en œuvre d'un ensemble de méthodes et de moyens visant à détruire ou éliminer de façon durable tous les micro-organismes qui souillent un objet ou un produit.

En théorie, on considère qu'il est impossible d'atteindre la stérilité absolue (cf. la définition de la valeur stérilisatrice). Pour obtenir une stérilité maximale, il faut stériliser un produit ou un objet qui soit le plus propre possible au départ.

La *destruction* peut être effectuée grâce :

- à la chaleur ;
- à des agents chimiques ;
- à des rayonnements.

L'*élimination* est effectuée grâce à la *filtration stérilisante.*

Différentes méthodes de stérilisation

▸Stérilisation par la chaleur

La sensibilité des micro-organismes à un traitement thermique donné est en fonction de l'espèce microbienne, de leur nombre et de leur forme : végétative ou sporulée (beaucoup plus résistante). Le risque de survie après traitement est d'autant plus faible qu'il y avait moins de germes au départ.

Une valeur stérilisatrice « F » peut être calculée. Elle correspond, pour une température donnée, au temps nécessaire pour réduire de 10^5 à 10^0 (= 1), le nombre de spores par millilitre de préparation.

▸Stérilisation par la chaleur sèche

On utilisait des étuves ou des fours à air chaud, type Poupinel ou type Pasteur à 180 °C.

▸Stérilisation par la chaleur humide

C'est la méthode de choix pour les produits non thermolabiles car elle est efficace, rapide et peu coûteuse. Le principe est de porter de l'eau à ébullition à une température de 134 °C grâce à des appareils permettant une augmentation de la pression. Dans ces conditions, la destruction des germes est assurée en vingt minutes. L'appareil utilisé est l'autoclave.

Actuellement, les nouvelles normes européennes sont appliquées : on stérilise à 134 °C pendant 18 minutes par sécurité virale et pour éliminer les ATNC (agents transmissibles non conventionnels) comme le prion.

L'autoclave est constitué d'un récipient cylindrique en acier inoxydable et muni d'un couvercle. L'étanchéité est assurée par un joint en caoutchouc épais. Le couvercle, fermé par un système d'écrou, comporte :

- un robinet d'évacuation de la vapeur ;
- un manomètre permettant de mesurer la pression intérieure ;
- une soupape de sécurité pour éviter les surpressions.

Les objets à stériliser sont placés dans un panier perforé, au-dessus d'une petite quantité d'eau. L'autoclave est soigneusement fermé et le chauffage est allumé. L'air intérieur est purgé par le robinet d'évacuation (sinon, il reste des poches d'air et la température n'est pas uniforme) qui est ensuite fermé au moment de la sortie de la vapeur (sifflement). La température et la pression intérieures vont augmenter

parallèlement. Lorsque la pression est atteinte, le chauffage est réglé pour la maintenir ainsi pendant vingt minutes. Le chauffage est ensuite arrêté et l'autoclave se refroidit lentement. Quand le manomètre est revenu à 0, on peut ouvrir.

On peut stériliser ainsi des médicaments (injectables et collyres), des instruments chirurgicaux, des objets de pansement, etc. placés dans des boîtes fermées.

Les autoclaves industriels sont de taille importante, mais fonctionnent sur le même principe.

Les stérilisateurs à la vapeur sous pression continue sont utilisés pour la stérilisation de produits préparés en très grande quantité (ex. : flacons pour perfusion). Les flacons entrent dans le stérilisateur au fur et à mesure de leur remplissage, ils se réchauffent progressivement, passent pendant trente minutes dans la chambre à 134 °C, puis sortent par la colonne d'eau froide.

▸ Stérilisation par irradiation

▹ *Rayonnements bêta et gamma*

Les accélérateurs d'électrons émettent des rayonnements bêta ; le cobalt 60 produit les rayons gamma. Ils sont utilisés pour le matériel chirurgical à usage unique (seringues, perfuseurs, aiguilles), pour les articles de pansement et de suture placés dans des conditionnements étanches. Les rayonnements bêta de basse énergie sont utilisés pour le traitement des surfaces.

C'est une méthode efficace si, au départ, le produit est peu contaminé par les germes.

▹ *Rayons X*

Ils présentent un plus grand pouvoir de pénétration et donc une alternative prometteuse aux autres rayonnements.

▸ Stérilisation par les antiseptiques gazeux

▹ *Gaz alkylants*

- Le formaldéhyde : on l'employait pour la stérilisation du matériel et des enceintes. Une atmosphère très humide et un contact de plusieurs heures étaient indispensables pour le rendre efficace. On l'éliminait par une ventilation avec de l'air stérile car il était irritant pour le personnel (ex. : stérilisation d'une chambre d'hôpital après passage d'un patient atteint d'une maladie contagieuse).
- L'oxyde d'éthylène : c'est une substance difficile à manipuler, car inflammable et explosive, qui nécessite une installation sophistiquée ainsi que du personnel qualifié. De plus, il a une importante toxicité neurologique et hématologique, ce qui implique un temps de désorption obligatoire. Ce gaz est utilisé pour stériliser le matériel médico-chirurgical.

▹ *Autres agents chimiques gazeux*

Ils sont utilisés à une température inférieure à 60 °C :

- stérilisation en phase plasma ;
- le dioxyde de chlore ;
- l'ozone ;
- autres méthodes : on peut retrouver divers procédés comme le mélange vapeur éthylique-vapeur d'eau ou le mélange ozone-eau oxygénée-acide acétique (procédé LFB) ou encore le mélange acide peracétique-plasma d'hydrogène-oxygène-argon (procédé Plazlyte ™) qui a été développé récemment.

▸ Stérilisation par filtration

Ce mode de stérilisation s'applique à tous les fluides, particulièrement aux solutions qui ne supportent pas la chaleur. On utilise les filtres en profondeur (fibres de cellulose) ou

27. **La dissolution extractive mettant en contact la drogue et le solvant à une T° < à celle d'ébullition du solvant s'appelle :**
   a) l'infusion ;
   b) la macération ;
   c) la décoction ;
   d) la digestion.

28. **La dissolution extractive ne donne pas de résidus. Vrai ou faux ?**

29. **Je suis le rapport qui existe entre la masse du principe actif dissous et la masse de la solution finale. Qui suis-je ?**

30. **Les deux étapes principales de la distillation sont :**
   a) l'évaporation ;
   b) la vaporisation ;
   c) la condensation ;
   d) la concentration.

31. **On peut stériliser un collyre à l'oxyde d'éthylène. Vrai ou faux ?**

32. **La stérilisation par la chaleur permet d'inactiver *tous* les micro-organismes.**

33. **Citez trois agents chimiques stérilisants.**

34. **Citez le temps et la température nécessaires pour une stérilisation à l'autoclave.**

35. **Je suis le temps nécessaire pour réduire de 10^5 à 10^0 le nombre de spores par mL de préparation. Qui suis-je ?**

36. **Les deux caractéristiques d'un réseau filtrant sont la porosité et le débit. Vrai ou faux ?**

37. **La granulométrie est le nombre de grains contenus dans 1 g de poudre. Vrai ou faux ?**

38. **Citez trois méthodes de séparation.**

39. **Citez trois parties d'un alambic.**

40. **Citez trois opérations permettant d'obtenir une poudre complexe.**

41. **Vérifiez et commentez les affirmations qui suivent.**
   a) La granulométrie d'une poudre est inférieure en pulvérisant avec un porphyre plutôt qu'avec un mortier.
   b) Le broyeur à percuteur cisaille la plante.
   c) Le principe du cryobroyage est basé sur l'utilisation du froid.
   d) Le tamisage rend une poudre homogène.
   e) La ténuité intervient dans la dissolution d'une poudre.
   f) Un solide soluble plus un liquide donnent une suspension.
   g) Un mélangeur planétaire à vis hélicoïdale sert en industrie au mélange de poudres.
   h) Les contrôles d'homogénéité sont identiques à l'officine et en industrie.
   i) La silice hydratée interposée entre le camphre et le menthol évite le mélange eutectique.

Réponses

1. *La galénique : c).*

2. *Qui suis-je ? Claude Galien.*

3. *Oui, avec une incertitude relative de 0,66 %.*

4. *Qualités d'une balance : justesse, fidélité, sensibilité et force.*

5. *Vrai : 148 s'écrit bien CXLVIII.*

6. *Vrai :10 cl + 45 cm^3 + 0,2 L = 345 mL.*

7. *Instruments de mesure en volume : éprouvette, pipette, bécher, ballon, verre, cuillère, etc.*

8. *Qui suis-je ? La masse volumique ou la densité.*

9. *La cryodessiccation est une méthode de séchage utilisant le froid.*

10. *Les deux étapes principales de la lyophilisation sont c) la congélation et e) la sublimation.*

11. *Vrai. L'ajout d'un colorant permet de contrôler l'homogénéité d'un mélange de poudres.*

12. *Opérations consistant à séparer d'un liquide des parties solides insolubles en suspension est a) la filtration, b) la décantation et d) la clarification.*

13. *La nébulisation est une technique de dessiccation b) qui permet d'obtenir des extraits secs.*

14. *Broyeurs utilisés en industrie : broyeurs à écrasement (meule, cylindre), broyeurs à cisaillement (couteau, pointe), broyeurs à percussion (marteau, boulet) et cryobroyeurs.*

15. *Exemples d'incompatibilités : l'aspirine, le paracétamol sont insolubles dans l'eau ; les nébulisats sont hygroscopiques ; le chlorure de calcium est déliquescent, camphre + menthol = mélange eutectique ; acide citrique + carbonate = dégagement de gaz carbonique ; glycérine + permanganate de potassium = explosion.*

16. *Qui suis-je ? Le porphyre.*

17. *Vrai. Le coefficient de solubilité permet de calculer la quantité minimum de solvant nécessaire pour dissoudre une substance.*

18. *Vrai. La granulométrie est le degré de division des solides.*

19. *Mécanismes de pulvérisation : compression, percussion, abrasion, cisaillement, arrachement.*

20. *Mélangeurs industriels : mélangeurs à cuves mobiles, mélangeurs à cuves fixes (planétaire à bras = pétrin, à vis hélicoïdale, à pétrin, à ruban), agitateurs à hélices, palettes, turbines.*

21. *Qui suis-je ? Le tamis.*

CHAPITRE 3

Excipients, adjuvants, colorants

Excipients et adjuvants

Définition

- Excipient : vient du latin *excipere*, recevoir. L'excipient reçoit le principe actif.
- Adjuvant : vient du latin *adjuvare*, aider, seconder, assister. L'adjuvant aide le principe actif à jouer son rôle et renforce son action.

Excipient et adjuvant sont des substances ou des mélanges de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie mais qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament. L'excipient peut jouer un rôle important dans la libération du principe actif et modifier son activité thérapeutique.

Eau

L'eau est un excipient largement utilisé en pharmacie.

▸ Eaux inscrites à la Pharmacopée européenne (6ᵉ édition janvier 2008)

Elles sont définies par leur mode d'obtention, leurs caractères et leurs essais. Plusieurs qualités d'eau sont mentionnées :

▹ *Eau hautement purifiée*

Eau destinée à être utilisée dans la préparation de médicaments lorsqu'une eau d'une qualité biologique élevée est nécessaire, sauf dans les cas où l'emploi d'eau pour préparation injectable est requis. Elle est obtenue par des procédés appropriés à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente.

▹ *Eau pour préparations injectables*

Eau destinée soit à la préparation de médicaments pour administration parentérale à véhicule aqueux (eau pour préparations injectables en vrac), soit à la dissolution ou la dilution de substances ou préparations pour administration parentérale (eau stérilisée pour préparations injectables).

Cette monographie détaille :

- l'eau pour préparations injectables en vrac ;
- l'eau stérilisée pour préparations injectables

Ces eaux sont obtenues à partir d'une eau destinée à la consommation humaine, comme établi par l'autorité compétente, soit à partir d'une eau purifiée, par distillation dans un appareil dont les surfaces en contact avec l'eau sont constituées de verre neutre, de quartz ou d'un métal approprié. Cet appareil est muni d'un dispositif effi-

cace pour empêcher le primage (entraînement de gouttes d'eau non vaporisées chargées d'impuretés).

Cette eau doit satisfaire aux essais des préparations injectables et être exemptes de substances pyrogènes.

▹ ***Eau purifiée***

Eau destinée à la préparation de médicaments autres que ceux qui doivent être stériles et exempts de pyrogènes, sauf exception justifiée et autorisée.

La monographie détaille :

- **Eau purifiée en vrac** : elle est préparée par distillation, par échange d'ions, par osmose inverse ou par tout autre procédé approprié à partir d'une eau destinée à la consommation humaine comme établi par l'autorité compétente ;
- **Eau purifiée conditionnée en récipients** : elle est répartie e récipients et conservée dans des conditions visant à assurer la qualité microbiologique requise. L'eau purifiée conditionnée en récipients est exempte de tout additif. L'étiquette indique, dans les cas appropriés, que la substance convient à la préparation de solutions pour dialyse.

Les eaux inscrites à la Pharmacopée française (Xe édition juillet 2007) sont les eaux distillées florales (eau de rose, eau de fleur d'oranger) et les eaux atomisées florales.

▸ Modes de purification de l'eau

Suivant la qualité de l'eau désirée, les différentes méthodes énoncées ci-dessous peuvent être combinées.

▹ ***Distillation***

Un certain nombre de précautions sont à prendre pour obtenir une eau pure, c'est-à-dire sans impuretés :

- éliminer la première partie d'eau distillée recueillie (élimination des gaz, surtout le dioxyde de carbone) ;
- régulariser une ébullition pour éviter le primage ;
- arrêter la distillation quand la marmite contient encore un quart d'eau pour éviter la décomposition des substances minérales qui viendraient souiller l'eau recueillie ;
- proscrire le contact avec l'air, car l'eau distillée peut être contaminée : c'est pour cela qu'elle n'est jamais préparée à l'avance.

(*Voir* « Opération de distillation »)

▹ ***Permutation***

C'est un échange d'ions qui conduit à une déminéralisation :

molécule d'eau = H_2O échangeurs de cations = H^+ libéré ;
échangeurs d'anions = OH^- libéré.

Ce qui donne une nouvelle molécule d'eau sans impuretés.

▹ ***Osmose inverse***

Lorsque deux solutions salines de concentrations différentes sont séparées par une membrane semi-perméable, il se produit le phénomène d'osmose. L'eau passe de la solution la moins concentrée vers la solution la plus concentrée. Grâce à une pression exercée sur le compartiment contenant la solution concentrée, on inverse le phénomène et l'eau passe du milieu le plus concentré vers le milieu dilué. Cette technique permet d'obtenir de l'eau purifiée.

▹ ***Ultrafiltration***

Les molécules organiques (dont les substances pyrogènes), les particules non dissoutes, les micro-organismes et les virus sont éliminés par une filtration sous pression. (*Voir supra* « Opérations de séparation ».)

Excipients

Excipient	Famille	Caractéristiques	Obtention	Utilisation
Acide stéarique	Acide gras	Poudre ou paillettes blanches	Hydrolyse des suifs de bœuf ou de mouton	Gélifiant des pommades Émulsifiant avec une base
Aérosil®	Silice Colloïdale anhydre	Poudre blanche très volatile	Origine minérale	Épaississant, gélifiant Augmente l'adhérence épidermique des poudres Augmente la rétention des essences Favorise l'écoulement des poudres
Alcool éthylique	Alcool	Liquide fluide, incolore Miscible à l'eau	Fermentation	Antiseptique, conservateur
Alcool cétylique	Alcool gras saturé	Paillettes blanches grasses au toucher Miscible à l'eau	Action d'une solution alcoolique bouillante de potasse sur la cire de cachalot	Faible pouvoir émulsionnant Facteur de consistance : gélifiant
Alcool stéarylique	Alcool gras saturé	Paillettes blanches grasses au toucher Miscible à l'eau	Estérification	Faible pouvoir émulsionnant Facteur de consistance : gélifiant
Alginates	Polyholosides hydrophiles	Poudres blanches ou jaunes	Algues	Facteurs de consistance : gélifiants
Amidon	Sucres	Poudre blanche insipide, inodore Insoluble dans l'eau à froid, donne une gelée à chaud	Blé, maïs, pomme de terre	Diluant, délitant, lubrifiant, liant
Argile (bentonite)	Minérale	Poudre blanche impalpable	Extrait du sol	Absorbe de grandes quantités de liquides en se prenant en masse : masque Stabilise les émulsions

Excipient	Famille	Caractéristiques	Obtention	Utilisation
Carbomères ou Carbopols®	Macro-molécules hydrophiles	Poudres blanches, volatiles dont la viscosité varie en fonction du pH	Polymères de l'acide acrylique	Gels avec eau et triéthanolamine
Carboxyméthylcellulose	Macro-molécules hydrophiles	Poudres blanches formant avec l'eau des gels	Synthèse	Gélifiant
Cellulose et dérivés	Polyholosides hydrophiles	Poudre beige	Bois	Épaississant, gélifiant, agglomérant, délitant Enrobage : acétophtalate de cellulose
Cétiol	Huile	Liquide gras, incolore	Esters d'acides gras et de polyols	Solvant huileux, surgraissant dans les crèmes
Cire d'abeille	Cire lipophile	Solide blanc	Cire d'abeille blanchie	Pommades, cérats : facteur de consistance
Cire de cachalot	Cire lipophile	Solide blanc	Tissus gras du cachalot	Émulsionnant
Cire de carnauba	Cire lipophile	Solide blanc	Palmier	Lustrant, épaississant
Comperlan	Surfactif non ionique	Masses cireuses ou liquides, brun huileux	Diéthanolamine d'acides gras du coco	Épaississant dans les shampooings
Cutina	Cire lipophile	Solide blanc	Mélange de mono- et de diglycérides d'acides palmitiques et stéariques	Épaississant
Emulgin	Alcool gras	Solide cireux blanc	Éther d'alcool gras polyglycolique	Émulsionnant pour crèmes et laits
Fructose	Sucre	Poudre blanche Soluble dans l'eau	Fruit	Diluant, édulcorant

Excipient	Famille	Caractéristiques	Obtention	Utilisation
Hypro-mellose	Polymère hydrophile	Poudre	Dérivé cellulosique	Gélifiant Enveloppe de capsules
Kaolin	Minéral hydrophobe	Poudre blanche insoluble dans l'eau	Minérale	Adsorbant, lubrifiant, épaississant
Labrafils	Glycérides oléiques	Liquides huileux peu colorés non ioniques	Interestérification des huiles de palme, noyaux, maïs	Mouillants, solvants, dispersants, stabilisateurs d'émulsions, ils remplacent souvent les huiles végétales ou minérales
Lactose	Sucre	Poudre blanche Soluble dans l'eau	Petit-lait	Diluant, édulcorant Gélules, comprimés
Lamacit	Alkylphénol polyglycolé ther	Liquide incolore	Hémisynthèse	Dispersant des huiles essentielles dans l'eau ou l'alcool
Lanoline	Cire	Semi-solide, jaune, translucide, odeur caractéristique	Suint de la laine de mouton	Pommades : absorbe jusqu'à deux fois son poids de liquide
Lévilite®	Silice hydratée	Poudre blanche insoluble dans par précipitation	Silice synthétique obtenue épaississant	Adsorbant, lubrifiant,
Oxyde de titane	Minéral hydrophobe	Poudre blanche insoluble dans l'eau	Minérale	Opacifiant
Paraffine liquide	Hydrocarbure minéral lipophile	Liquide incolore, inodore, insipide	Distillation fractionnée du pétrole brut	Solvant Véhicule
Paraffine solide	Hydrocarbure minéral lipophile	Solide blanc	Distillation fractionnée du pétrole brut	Excipients pour pommades : facteur de consistance
Pectine	Polyholosides hydrophiles	Poudre blanche	Fruits	Facteur de consistance : gélifiant

Excipient	Famille	Caractéristiques	Obtention	Utilisation
Perhydro-squalène (cosbiol)	Hydrocarbure animal	Liquide jaunâtre clair, insipide	Hydrogénation du squalène ou des huiles de foie de requin	Excipient pour pommades, crèmes, émulsions
Polyoxy-éthylène (PEG)	Macro-molécules hydrophiles	Consistance variable en fonction du poids moléculaire : < 600 : liquide ; > 1 000 : solide Incompatible avec iode, antibiotiques, sels d'acide parahydroxybenzoïque	Synthèse	Pommades, suppositoires, ovules, solutions
Polysorbates	Tensioactifs non ioniques	Liquides fluides ou pâteux inodores, à peine teintés	Estérification du sorbitane	Tensioactifs hydrophiles pour les émulsions L/H Solvants des huiles essentielles et des vitamines liposolubles
Propylène glycol	Alcool	Liquide visqueux, incolore, inodore Miscible à l'eau	Isomère racémique du propane-diol	Solvant, humectant Excipient pour pommades et solutions
Saccharose	Sucre	Poudre blanche Soluble dans l'eau	Betterave, canne à sucre	Diluant, édulcorant
Silicones	Silicones lipophiles	Liquides ou semi-solides Incolores, inodores	Composés organiques du silicium	Lubrifiants, pommades
Sorbitol	Sucre	Poudre blanche Soluble dans l'eau	Polyalcool	Diluant, édulcorant
Spans	Surfactifs, non ioniques	Solides ou liquides inodores	Estérification du sorbitane	Tensioactifs hydrophobes pour les émulsions H/L Favorisent la pénétration des principes actifs

Excipient	Famille	Caractéristiques	Obtention	Utilisation
Talc	Minéral hydrophobe	Poudre blanche insoluble dans l'eau	Minérale	Adsorbant, lubrifiant Épaississant en comprimés, gélules, pâtes
Triéthano-lamine	Composé basique	Liquide vis-queux, incolore, inodore, alcalin	Synthèse	Donne des savons avec l'acide stéa-rique, neutralise les gels aux carbopols
Vaseline	Hydrocarbure minéral lipophile	Onctueux, blanc, inodore, insipide	Distillation fractionnée du pétrole brut	Excipient non pénétrant pour pommades : facteur de consistance

Tab. 3. **Liste des excipients.**

Colorants et aromatisants

La plupart d'entre eux appartiennent au domaine alimentaire.

Dans les médicaments, leur usage est réglementé par la Pharmacopée, qui donne une liste de colorants autorisés et qui précise, dans une monographie particulière, les limites d'utilisation des aromatisants.

Colorants

Numéro	Dénomination
E100	Curcumine
E101	Lactoflavine (riboflavine)
E102	Tartrazine
E104	Jaune de quinoléine
E110	Jaune orange S
E120	Cochenille, acide carminique
E122	Azorubine
E123	Amarante
E124	Rouge cochenille A
E127	Érythrosine
E131	Bleu patenté V
E132	Indigotine (carmin d'indigo)
E140	Chlorophylles
E141	Complexes cuivriques des chlorophylles et des chlorophyllines
	Vert acide brillant BS (vert lissamine)
E142	Caramel
E150	Noir brillant BN
E151	*Carbo medicinalis vegetalis* (charbon végétal)

CHAPITRE 4

Conservation et conditionnement des médicaments

Causes d'altération des médicaments

Elles peuvent être d'origines diverses : physiques, chimiques ou biologiques.

Origines physiques

La lumière et la chaleur sont les deux principaux agents physiques responsables de l'altération des médicaments. Elles accélèrent les réactions, les transformations moléculaires, l'évaporation des solvants, etc.

Origines chimiques

- L'air atmosphérique est la principale cause d'altération des médicaments en entraînant des phénomènes d'oxydation, de déliquescence, d'efflorescence et d'hydrolyse.
- Les différents composants de la formule galénique peuvent être à l'origine d'incompatibilités, surtout en milieu liquide.
- Le pH peut entraîner des dissociations moléculaires.

Origines biologiques

Ces agents biologiques peuvent être :
- des insectes ;
- des micro-organismes ;
- des enzymes.

Méthodes de conservation des médicaments

Les différentes étapes de la fabrication d'un médicament interviennent sur sa conservation.

Opérations pharmaceutiques

- La dessiccation, en éliminant le risque d'altération dû à l'eau, optimise la conservation des formes solides.
- La stérilisation, en éliminant les micro-organismes, évite la dégradation des médicaments.
- La filtration, en éliminant les impuretés, participe elle aussi à une bonne conservation.

Préparation

- Enrober des formes solides orales protège les principes actifs de l'air atmosphérique.
- Faire le vide dans le conditionnement avant le remplissage évite au produit d'être en contact avec l'air.
- Lors de l'émulsification, éviter le battage afin de ne pas introduire d'air dans la préparation.
- Lors de la préparation, respecter les températures maximales de chauffage des composants.
- Pour toutes les formes, des conservateurs peuvent être ajoutés.

Conditionnement

- Le conditionnement unitaire est toujours privilégié pour éviter après ouverture l'altération du principe actif.
- Pour les médicaments sensibles à la lumière, les flacons teintés ou les blisters opaques doublés d'aluminium sont utilisés.
- Pour les semi-solides, les tubes en aluminium sont employés de préférence aux pots.
- Inscrire sur les emballages les recommandations concernant les conditions de conservation et en informer le patient lors de la dispensation.

Exemple : produits à conserver au réfrigérateur avant ou après ouverture.

Conservateurs

La plupart d'entre eux appartiennent au domaine alimentaire, mais il existe des exceptions car, en pharmacie, la voie d'administration n'est pas toujours orale !

Depuis 1993, *La Pharmacopée française* ne propose plus de liste, c'est la réglementation européenne qui s'applique :

- l'utilisation de conservateurs doit être justifiée quant à leur utilité et leur efficacité : on mesure l'altération normale avec et sans conservateur ;
- les conservateurs doivent être contrôlables dans le produit fini ;
- leur innocuité doit être démontrée ;
- ils doivent être mentionnés sur l'emballage.

Les conservateurs sont classés en deux catégories :

- les antioxydants ;
- les antimicrobiens.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

Vous êtes en contrat d'alternance à la pharmacie Dumortier de Nice. Ce jour, le préparateur vient de réaliser devant vous la préparation suivante :

Cire de cachalot	16 g
Cire blanche d'abeille	8 g
Huile d'amande douce	55 g
Eau de laurier-cerise	16 g
Teinture de benjoin	4 g
Essence de rose	0,04 g
Borate de sodium	0,05 g

Appliquer localement.
Il vous demande maintenant de la conditionner.

1. **Cette préparation vous semble-t-elle solide, liquide, molle ou gazeuse ?**
2. **Citez la forme galénique de cette préparation.**
3. **Citez les différentes causes d'altérations des médicaments en général.**
4. **Citez les substances de cette préparation qui peuvent poser des problèmes de conservation.**
5. **Citez des méthodes qui favorisent la conservation des médicaments.**
6. **Citez les principaux conservateurs utilisés pour les médicaments.**
7. **Énoncer les différents matériaux utilisés pour le conditionnement.**
8. **Pour chacun d'eux, indiquer les avantages et inconvénients.**

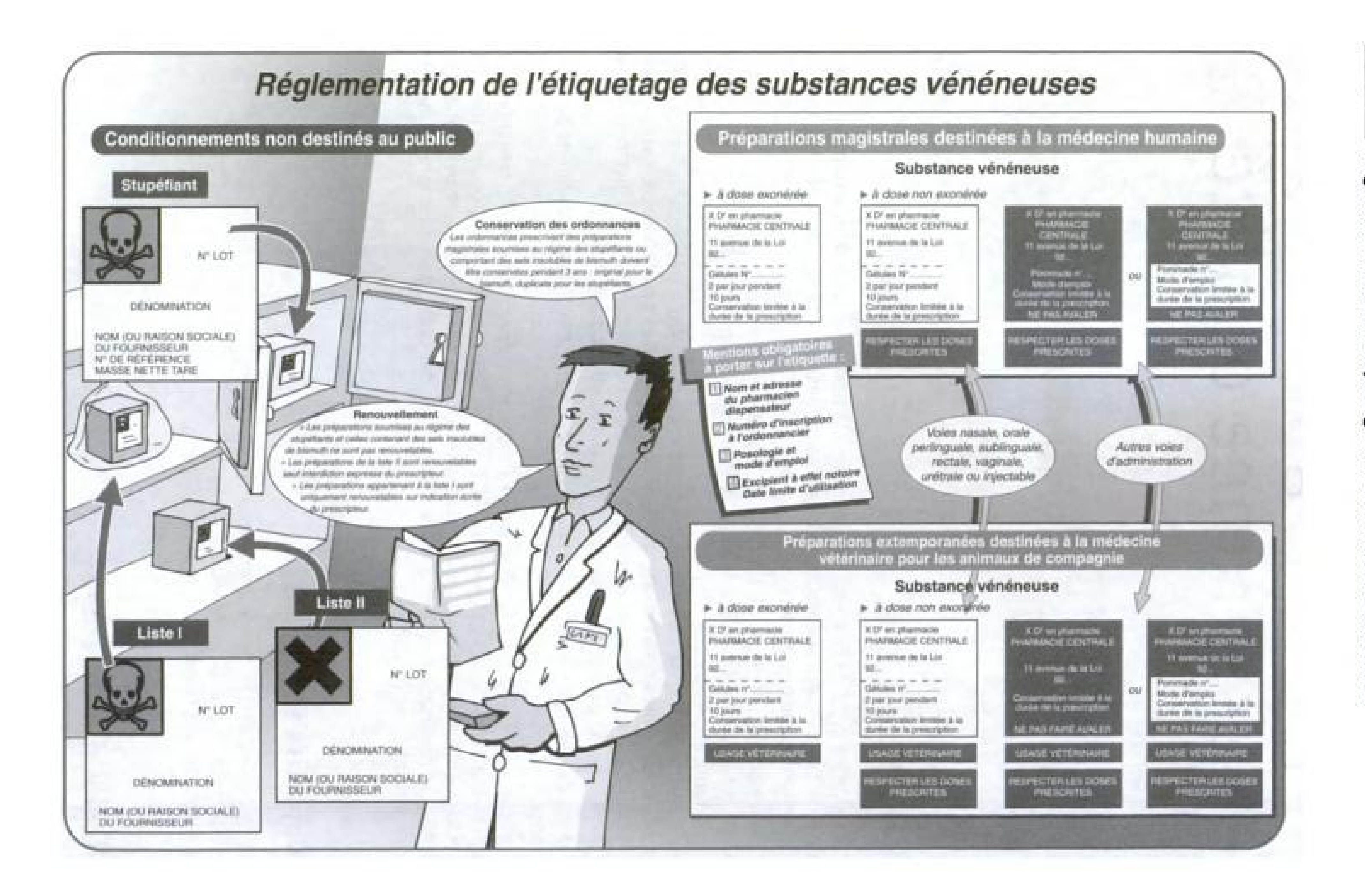
■ *Réponses*

1. *Cette préparation est molle.*
2. *Il s'agit d'un cérat (émulsion).*
3. *Causes d'altération :*
   - *agents physiques : chocs, humidité, lumière ;*
   - *agents chimiques : pH, incompatibilités, matériau des conditionnements, air ;*
   - *agents biologiques : bactéries, moisissures, algues qui se développent dans les médicaments, débris d'insectes sur les plantes, enzymes.*
4. *Problèmes de conservation : huile d'amande douce, eau de laurier-cerise, teinture de benjoin, essence de rose.*
5. *Méthodes de conservation des médicaments :*
   - *opérations pharmaceutiques : dessiccation, stérilisation, filtration ;*
   - *préparation : enrober les formes solides orales ; faire le vide dans le conditionnement, lors de l'émulsification, éviter le battage, respecter les températures maximales de chauffage des composants ;*
   - *conditionnement : le conditionnement unitaire est toujours privilégié. Flacons teintés ou blisters pour les semi-solides, tubes de préférence aux pots.*
6. *Conservateurs :*
   - *antioxydants et antioxygènes : acide ascorbique, BHT (butylhydroxytoluène), BHA (butylhydroxyanisol), gallates de propyle, d'octyle, de docécyle ;*
   - *antimicrobiens : acide sorbique, benzoïque, parahydroxybenzoate de méthyle, de propyle.*

7. et 8. *Matériaux pour le conditionnement, avantages et inconvénients :*
- *verre. Avantages : imperméabilité, résistance aux agents physiques et chimiques, résistance à la chaleur, transparence, stabilité, nettoyage facile. Inconvénients : fragilité, encombrement ;*
- *matières plastiques. Avantages : faible densité, manutention et transport faciles, faible encombrement. Inconvénients : opacité, relative inertie vis-à-vis du contenu, faible résistance à la chaleur, parfois insuffisance d'étanchéité aux gaz ;*

- *élastomères.* **Ils sont utilisés** *essentiellement pour* **les bouchons,** *les joints. Ils comprennent le caoutchouc naturel (inconvénient : mauvaise tenue dans le temps) et toute une gamme de caoutchoucs synthétiques ;*
- *métaux. Surtout l'aluminium pour sa légèreté, sa* **malléabilité et** *son opacité (tubes). Les complexes : ce sont des associations de deux* **ou plusieurs** *matériaux :*
  - *le complexe aluminium-polyéthylène est utilisé pour le conditionnement unitaire des formes solides*
  - **le** *complexe aluminium-polyéthylène-papier est utilisé pour le conditionnement* **des** *poudres en* **sachet** *unitaire.*

Fig. 9. **Réglementation de l'étiquetage des substances vénéneuses.**



6. **Un médicament exonéré est un médicament dispensé de la législation des substances vénéneuses. Vrai ou faux ?**

7. **Quels sont les différents critères d'exonération ?**

8. **Quelle est la particularité de l'exonération d'un stupéfiant ?**

9. **Une crème magistrale exonérée de la liste II, délivrée au public, comporte une étiquette blanche et une contre-étiquette rouge « Ne pas avaler ». Vrai ou faux ?**

10. **Quel est l'étiquetage d'une boîte de suppositoires magistraux délivrés au public, non exonérés de la liste I ?**

■ *Réponses*

1. *Vrai. Les objectifs des BPPO sont la qualité et la traçabilité.*

2. *Qui suis-je ? Le certificat d'analyse délivré par le fournisseur.*

3. *Faux. Les voies nasale, injectable et auriculaire ne font pas partie des huit voies d'administration qui régissent l'étiquetage.*

4. *Qui suis-je ? La tête de mort à tibias croisés.*

5. *Mentions obligatoires à porter sur une étiquette de préparation magistrale délivrée au public : nom et adresse de l'officine, forme numéro d'ordonnancier, posologie et mode d'emploi, EEN, DLU.*

6. *Vrai. Un médicament exonéré est un médicament dispensé de la législation des substances vénéneuses.*

7. *Critères d'exonération :*
   - *la substance ;*
   - *la forme pharmaceutique ou la voie d'administration ;*
   - *soit la concentration ;*
   - *soit la quantité par unité de prise ;*
   - *la quantité totale remise au public.*

8. *Particularité de l'exonération d'un stupéfiant : quelle que soit la forme pharmaceutique, la concentration doit toujours être respectée.*

9. *Faux. Une crème magistrale exonérée de la liste II et délivrée au public comporte une étiquette blanche sans contre-étiquette rouge « Ne pas avaler ».*

10. *Étiquetage d'une boîte de suppositoires magistraux délivrés au public, non exonérés de la liste I : étiquette blanche avec nom et adresse de l'officine, forme numéro d'ordonnancier, posologie et mode d'emploi, EEN , DLU et contre-étiquette rouge portant la mention en noir « Respecter les doses prescrites ».*

CHAPITRE 6

Voies d'administration des médicaments

Les formes pharmaceutiques résultent d'un ensemble d'opérations permettant la transformation du principe actif, le choix d'un ou plusieurs excipients et d'un conditionnement adapté.

Ces formes peuvent être administrées par différentes voies (*voir figure ci-après*).

Fig 10. **Voies d'administrations et formes galéniques appropriées.**

CHAPITRE 7

Formes pharmaceutiques

Formes solides orales

Poudres

▸ Définition

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Les poudres contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisants.

Les poudres peuvent être utilisées en tant que principe actif, excipient ou en forme pharmaceutique.

Les principes actifs peuvent être d'origine naturelle (minérale, animale ou végétale) ou d'origine synthétique.

Une poudre peut être simple ou composée, selon qu'elle contient une ou plusieurs substances.

Elle peut être effervescente : par exemple, magnésie San Pellegrino®.

Le degré de division des poudres doit être suffisant pour assurer leur homogénéité et faciliter leur administration.

▸ Préparation

Elle comporte deux opérations pharmaceutiques : une pulvérisation suivie d'un tamisage et, parfois, un traitement préliminaire comme la mondation ou le séchage. La pulvérisation permet d'obtenir une poudre plus ou moins fine. Le tamisage complète la pulvérisation pour obtenir une poudre homogène.

La taille des grains influence la vitesse de dissolution de la poudre et améliore la rapidité d'action du principe actif.

▸ Utilisation

Une poudre peut être présentée en conditionnement multidose ou en sachet unidose, à administrer telle quelle ou mélangée dans de l'eau.

Paquets et sachets

▸ Paquets

La poudre est enveloppée dans une feuille de papier soigneusement pliée pour obtenir un paquet appelé également « prise » ou « dose ». Cette forme officinale tend à disparaître.

Tablettes

▸ Définition

Ce sont des saccharolés de consistance solide destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale pour une action locale. Les tablettes se présentent sous forme de petits rectangles pesant environ 1 g.

▸ Préparation

Le ou les principes actifs sont mélangés avec un mucilage, le saccharose, et des substances auxiliaires comme des aromatisants.

▹ ***Fabrication « artisanale »***
La masse obtenue est étendue en couche uniforme, découpée à la forme des tablettes puis séchée en général à l'étuve.

▹ ***Fabrication industrielle***
Les tablettes sont obtenues par compression.

Pastilles

▸ Définition

Ce sont des saccharolés de consistance solide destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale. Les pastilles se présentent sous forme hémisphérique et pèsent en général entre 1 et 3 g.

▸ Préparation

Elles contiennent elles aussi une forte proportion de saccharose et des agglomérants comme les gommes ainsi que des aromatisants.

Préparer d'abord une pâte en portant à légère ébullition une partie du saccharose, les gommes et de l'eau, puis rajouter le reste du saccharose, le ou les principes actifs, les colorants et aromatisants. Après homogénéisation, déposer cette masse goutte à goutte sur une plaque froide ou l'injecter dans un moule de forme appropriée.

Pâtes officinales

▸ Définition

Ce sont des saccharolés de consistance semi-molle destinés à se désagréger lentement dans la cavité buccale et qui pèsent de 1 à 3 g.

▸ Préparation

Préparer une solution aqueuse concentrée composée de saccharose et de gomme arabique. Ajouter le ou les principes actifs ainsi que les colorants et aromatisants. Évaporer cette solution à une température ne dépassant pas 60 °C jusqu'à obtention de la consistance convenable. Couler alors dans des moules.

Comprimés et comprimés spéciaux

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Les particules sont constituées du ou des principes actifs additionnés ou non d'excipients (comme les diluants, liants, désagrégeants, lubrifiants, colorants, aromatisants) et de composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif.

▸ Comprimés non enrobés ou comprimés nus

▹ *Définition*

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les autres de compressions successives. Ils peuvent être de formes très diverses, sécables ou pas.

Très peu de substances sont directement compressibles pour l'obtention des comprimés. En règle générale, il faudra donc leur adjoindre des adjuvants et des excipients et pratiquer une opération particulière qui est la granulation. Elle permet d'obtenir les qualités essentielles d'un comprimé : cohésion suffisante entre les grains et délitement facile.

▹ *Excipients*

Ils ont un rôle galénique car ils facilitent la fabrication des comprimés. De plus, ils doivent garantir la libération du principe actif :

- les *diluants* : ils sont ajoutés quand la quantité de principe actif est trop faible pour constituer un comprimé de taille normale. Ils ont un rôle de remplissage en augmentant le volume des comprimés (ex. : amidons, sucres, sels minéraux) ;
- les *liants* ou *agglutinants* : ils vont favoriser l'adhésion des particules entre elles et augmenter la densité de la poudre. Ils sont utilisés :
  - secs : sucres, gommes, amidons, cellulose et dérivés ;
  - en solution dans l'eau ou dans l'alcool : les mêmes, plus PEG (polyoxyéthylène), gélatine, etc. ;
- les *délitants* ou *désintégrants* : leur but est le délitement du comprimé et la libération du principe actif dans l'eau ou dans le tube digestif.
  Exemples :
  - CMC, cellulose, gommes, amidons qui gonflent dans l'eau et favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé et l'écartement des grains ;
  - mélanges effervescents : le délitement est assuré par le dégagement gazeux ;
- les *lubrifiants* : ils jouent un triple rôle :
  - améliorer la fluidité du grain pour un meilleur remplissage de la chambre de compression et une meilleure régularité de poids ;
  - faciliter l'absorption du comprimé ;
  - donner un bel aspect, brillant et non poussiéreux.

  Exemples : amidons, poudres de silice (dont le talc), acide stéarique, cires, silicones... Les lubrifiants sont en général hydrofuges ;
- les *colorants* : ils sont utilisés pour éviter des confusions ou améliorer l'aspect du comprimé. De plus, ils jouent un rôle psychologique sur les malades ;
- les *aromatisants* : ils sont utilisés pour masquer les saveurs désagréables ;
- les *mouillants* : ils sont utilisés pour compenser les propriétés trop hydrofuges de certains constituants comme les lubrifiants. Ce sont en général des surfactifs ;
- les *substances tampons* : elles sont utilisées pour réduire l'irritation des muqueuses.

▹ *Fabrication*

On peut utiliser trois méthodes :

- *compression directe :* c'est la méthode la plus simple, mais elle est rarement réalisable car les principes actifs doivent présenter une aptitude particulière à la compression ;
- *granulation sèche :* cette méthode est utilisée pour les principes actifs thermolabiles ou hydrolysables. Le principe actif est mélangé avec les diluants, liants, lubrifiants. Ce mélange est comprimé en briquettes qui sont ensuite broyées. Le grain

place au sabot qui avance. Les poinçons inférieurs remontent dans la matrice, éjectant ainsi les comprimés, que le sabot pousse en avant.

Le rendement horaire atteint 1 500 à 6 000 comprimés par poinçon.

Machines à compresser rotatives

Le système de distribution du grain (sabot et trémie) est fixe. C'est l'ensemble matrices et poinçons qui se déplace horizontalement. Donc, la compression est progressive et se fait sur les deux faces du comprimé. Le rendement horaire atteint 20 000 à 50 000 comprimés, parfois 100 000 comprimés.

▸ Comprimés enrobés

▹ *Définition*

Ce sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses comme résines, gommes, gélatine, sucre, substances plastifiantes, cires, polyols, colorants, etc.

▹ *Procédés d'enrobage*

- La *dragéification* : appelée aussi « enrobage au sucre », c'est le procédé le plus ancien, réalisé dans des turbines. Le mélange qui sert à enrober les comprimés est constitué de gommes et de sirop de sucre. Les comprimés obtenus sont appelés « comprimés dragéifiés » ou « dragées ». C'est une méthode longue et complexe, difficilement automatisable.
- Le *pelliculage* : les comprimés sont enrobés par des substances filmogènes comme des dérivés de la cellulose, des macrogols. L'enrobage est réalisé le plus souvent en suspension dans l'air. C'est une méthode plus rapide, moins chère, automatisable, qui permet d'obtenir des comprimés moins gros qu'avec la dragéification, et où les rainures de sécabilité restent visibles.

▸ Comprimés spéciaux

▹ *Comprimés effervescents*

Ce sont des comprimés non enrobés dont le délitement est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur un carbonate. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration.

Les comprimés sont fabriqués en atmosphère déshumidifiée soit par granulation sèche, soit par granulation humide :

- avec liquide de mouillage non aqueux ;
- ou avec de l'eau : deux granulés sont alors préparés : un acide et un carbonate, qui seront mélangés après séchage.

▹ *Comprimés solubles*

Ce sont des comprimés non enrobés ou pelliculés, destinés à être dissous dans l'eau avant administration. La solution peut être opalescente en raison de divers excipients.

▹ *Comprimés dispersibles*

Ce sont des comprimés nus ou pelliculés, destinés à être dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène.

▹ *Comprimés destinés à être utilisés dans la cavité buccale*

Ce sont des comprimés en général non enrobés qui doivent se dissoudre ou se désagréger dans la bouche. On distingue :

- les *comprimés à sucer* : les tablettes d'action locale entrent dans cette catégorie ;
- les *comprimés à croquer* : ils peuvent avoir une action locale (muqueuse gastrique) mais, le plus souvent, elle est systémique.

- les *comprimés orodispersibles* : ils sont constitués de nombreuses microparticules enrobées qui sont comprimées entre elles. Elles se désagrègent dans la bouche au contact de la salive et le principe actif sera résorbé dans le tractus digestif.

Pour toutes ces formes, l'administration ne nécessite pas la prise de boisson.

▹ ***Comprimés gastro-résistants***

Ce sont des comprimés à libération modifiée, destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer le ou les principes actifs dans les sucs intestinaux.

Ils sont obtenus soit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, ils font alors partie des comprimés enrobés, soit en les préparant à partir de granulés déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant.

Utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac, comme l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou pour les principes actifs détruits en milieu acide.

Lyophilisats oraux

La Pharmacopée réserve le terme de « lyophilisat » aux préparations pharmaceutiques divisées en doses unitaires puis lyophilisées. Les formes orales portent le nom de « lyocs ».

▸ Préparation

Une masse pâteuse est coulée dans des alvéoles qui sont introduites dans le lyophilisateur. Après dessiccation, les lyocs se présentent en unités de la taille d'un comprimé.

▸ Administration

Ils sont administrés tels quels par voie orale : à croquer ou à sucer, ou après dissolution ou dispersion dans l'eau.

Formes à libération modifiée

▸ Définition

Une forme pharmaceutique à libération modifiée est une préparation dont la vitesse de libération du principe actif est différente (soit plus lente, soit plus rapide) de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie. Cette modification est réalisée volontairement, en utilisant une méthode appropriée et reproductible.

▸ Formes à libération accélérée

La vitesse de libération du principe actif est plus rapide, donc l'action est plus rapide. C'est le cas pour les comprimés effervescents, les comprimés solubles ou dispersibles, les lyocs, les comprimés orodispersibles.

▸ Formes à libération différée

La libération du principe actif est retardée dans l'organisme, grâce à un mode de fabrication approprié, afin que le principe actif soit libéré à un niveau déterminé de l'organisme ou pour éviter une interaction principe actif-voie d'administration.

Ce sont des formes gastro-résistantes destinées à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal, dont le pH est supérieur à 5.

▸ Formes à libération ralentie

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir un taux de principe actif le plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre d'administrations. La difficulté est grande car ce taux doit toujours être compris entre le seuil d'activité et le seuil de toxicité.

Ces formes sont très nombreuses et sont classées principalement en deux catégories.

▹ *Formes à libération répétée ou fractionnée*

Elles permettent d'obtenir des concentrations plasmatiques décroissantes au cours du temps, mais toujours supérieures à la concentration minimale efficace, pendant environ douze heures. Les particules de principe actif sont séparées en plusieurs fractions de vitesse de dissolution différente. La dose unitaire totale est divisée en fractions libérant le principe actif à des délais différents. On distingue trois catégories :

- les *comprimés constitués d'un noyau* recouvert d'un enrobage gastro-résistant et d'une couche externe apportant une dose de principe actif immédiatement disponible ;
- les *comprimés multicouches*, constitués d'un mélange de grains à libération immédiate (première couche) et de grains enrobés (seconde couche) ;
- les *minigranules en gélules*. C'est un mélange de minigranules dont certains sont enrobés et d'autres pas. L'enrobage est soluble en fonction du pH, et donc en fonction du niveau du tube digestif. Ces spécialités sont appelées « chronules ».

▹ *Formes à libération continue*

Elles permettent le maintien de la concentration plasmatique à un niveau constant et pendant une période de temps définie. La dose totale de principe actif est fixée sur un support à partir duquel elle est libérée progressivement. Il existe trois possibilités :

- l'incorporation du principe actif dans une matrice : les sucs digestifs mettent en solution le principe actif en pénétrant dans la matrice. La libération se fait par un processus de diffusion lent et continu. Ce sont soit des gélules contenant des microsphères dont les agents d'enrobage sont des polymères insolubles, soit des comprimés matriciels. On distingue :
  - les *matrices inertes* : elles sont à base de polymères plastiques insolubles dans les sucs digestifs. C'est seulement la porosité de la matrice qui régit la libération du principe actif ;
  - les *matrices hydrophiles* : elles sont à base de polymères hydrophiles qui se gélifient au contact des sucs digestifs ;
  - les *matrices érodables* : elles diffèrent des deux précédentes car elles subissent une érosion lors du transit digestif due à l'action des enzymes et du pH des sucs digestifs sur les constituants de la matrice : la libération du principe actif dépend donc de la composition enzymatique des liquides digestifs.
- la fixation du principe actif ionisable sur des résines échangeuses d'ions : la libération du principe actif est fonction des variations de pH dans le tube digestif. En milieu gastrique, le principe actif est libéré sous forme acide, en milieu intestinal sous forme basique. Ce procédé s'applique surtout pour les substances acides ou basiques comme les alcaloïdes ;
- les comprimés osmotiques : la vitesse de libération est contrôlée par un système de minipompe osmotique. Le comprimé est enrobé d'une membrane semi-perméable (acétate de cellulose le plus souvent) percée d'un orifice de taille déterminée à l'aide d'un rayon laser :
  - si le principe actif possède une activité osmotique, il va provoquer un appel d'eau des liquides digestifs à travers la membrane. Le principe actif est mis en solution et le comprimé gonfle. La solution de principe actif va être expulsée régulièrement par l'orifice ;

d) Je suis fabriquée en .... une dose unitaire de principe actif liquide ou pâteux dans une .... composée d'un mélange de .... et de .... Je suis une capsule molle.
e) Je suis composée de particules de principe actif et d'excipient non agglomérées entre elles, parfois présentée en doses unitaires, parfois non. Je suis la ....
f) Je suis fabriqué par compression d'un volume précis de poudre et je corresponds à une dose unitaire de principe actif. Je suis le ....
g) Je suis obtenue en agglomérant un principe actif avec des excipients sucrés et il faut me laisser fondre dans la bouche pour une action locale. Je suis la ....
h) J'étais fabriquée en agglomérant un principe actif et des excipients pâteux en dose unitaire, puis dorée pour mieux me faire « passer ». Je suis une ....
i) Je suis formé d'un contenant « complexe » composé de ...., ... et de .... et d'un contenu sous forme de .... ou de .... Je suis le sachet.
j) Je suis fabriqué en lyophilisant un mélange pâteux de principe actif et d'excipients mais on peut m'utiliser sans avoir besoin d'eau. Je suis le ....
k) Nous sommes composés de grains de principe actif et d'excipients agglomérés par granulation, conditionnés ou pas en doses unitaires, administrés tels quels ou après dissolution ou dispersion dans l'eau. Nous sommes les ....
l) Je suis un comprimé dont l'administration nécessite obligatoirement un verre d'eau et suis réputé pour ma rapidité d'action. Je suis le comprimé ....
m) Mon utilisation est identique à celle du lyoc mais je suis obtenu par compression. Je suis le comprimé ....
n) Je suis composé d'un contenant en papier rempli manuellement d'une dose unitaire de poudre simple ou composée puis replié selon une technique précise. Je suis le ....
o) Je suis un comprimé souvent obtenu par enrobage et destiné à libérer mon principe actif à un pH supérieur à 7. Je suis le comprimé ....

Réponses

1. *Vrai. Les formes pharmaceutiques résultent d'un ensemble d'opérations permettant la transformation du principe actif, le choix d'un ou plusieurs excipients et d'un conditionnement adapté.*

2. *À partir de six ans.*

3. *Intérêts de l'enrobage d'un comprimé : protection des composants, modification de la libération du principe actif, identification, plus facile à avaler.*

4. *Les lyocs sont administrés par voie orale.*

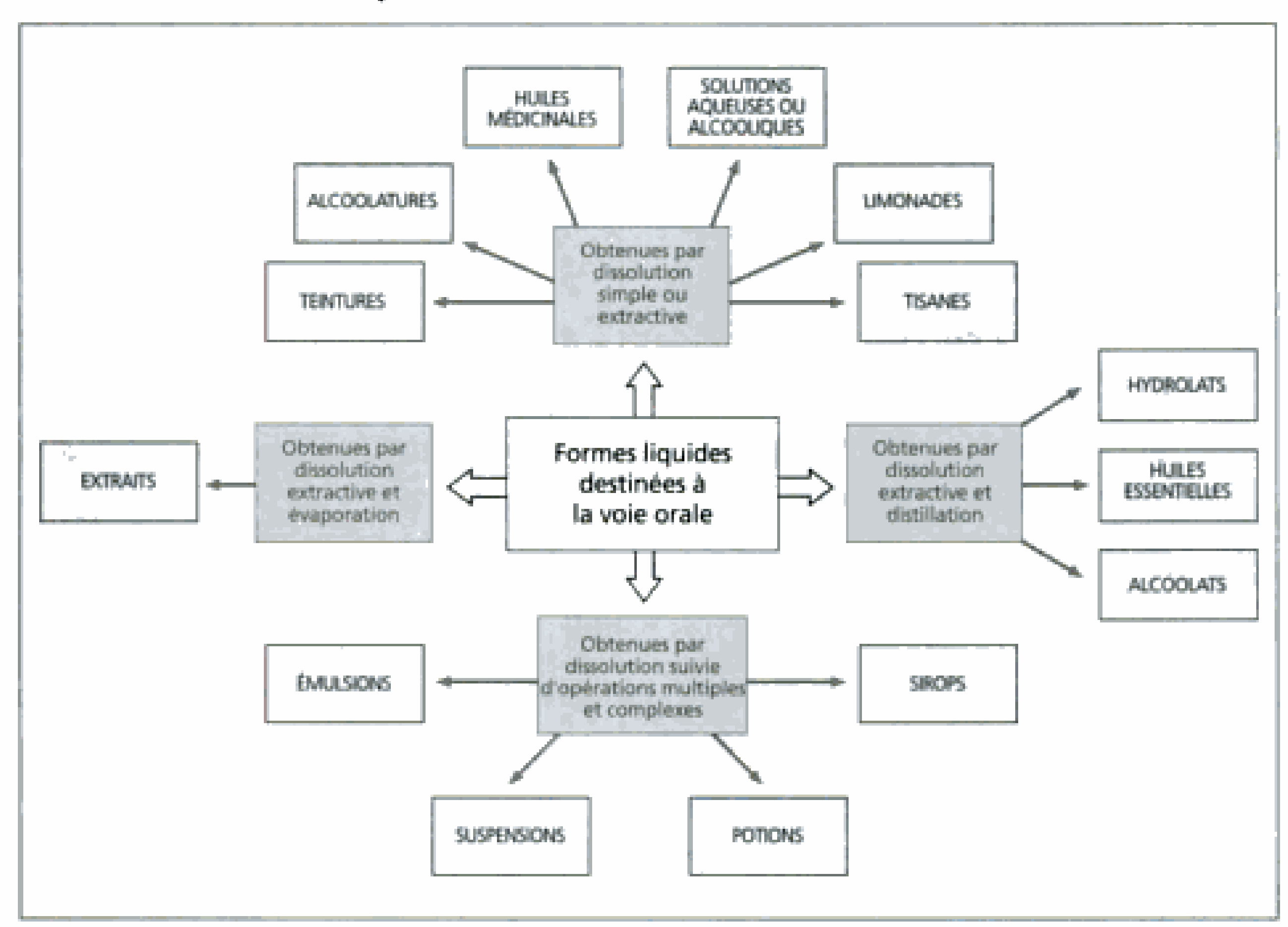
5. *L'enveloppe d'une capsule molle est composée de d) gélatine.*

6. *La taille des gélules vides est identifiable grâce à un numéro : a) la taille 5 correspond à la plus petite taille de gélule et la taille 000 à la plus grande.*

7. *La forme lyoc est obtenue par l'opération de b) cryodessiccation.*

8. *Un comprimé enrobé d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice est un b) comprimé osmotique.*

Fig. 13. **Les formes liquides destinées à la voie orale.**



APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

12. Les teintures sont obtenues par :
a) l'opération de macération ou lixiviation ;
b) l'opération de décoction puis filtration.

13. Les alcoolatures sont :
a) préparées par dissolution extractive de l'alcool sur des drogues végétales sèches ;
b) préparées par dissolution extractive de l'alcool sur des drogues végétales fraîches.

14. Les matières premières issues de la distillation sont :
a) les teintures ;
b) les alcoolats ;
c) les alcoolatures ;
d) les huiles essentielles.

15. Les matières premières non issues de la distillation sont :
a) les hydrolats ;
b) les extraits fluides ;
c) l'eau purifiée.

16. Les huiles essentielles sont obtenues par :
   a) Distillation ;
   b) Expression ;
   c) Lixiviation ;
   d) Centrifugation.

17. Citez les différentes formes liquides destinées à la voie orale obtenues par dissolution simple ou extractive.

18. Citez les différentes formes liquides destinées à la voie orale obtenues par dissolution extractive et distillation.

19. Citez les principes actifs liquides pouvant être avalés tels quels, c'est-à-dire non dilués dans un solvant.

20. Expliquez la différence entre teinture et alcoolature.

21. Expliquez le mode d'obtention des nébulisats ou atomisats.

22. Expliquez la différence entre les eaux distillées florales ou hydrolats et les eaux aromatisées florales.

23. Savez-vous m'identifier ou me définir ?
   a) Je suis une boisson .... ayant .... sur le tractus digestif. Ma préparation est .... du fait de ma dégradation rapide. Je suis la limonade.
   b) Je préexiste dans les plantes mais, parfois, je prends naissance au contact de l'eau ; je ne tache pas le papier. Je suis .... ou ....
   c) Je plais beaucoup aux médecins homéopathes qui m'utilisent comme teinture mère. Je suis ....
   d) Je contiens des .... ou des .... ou je suis mise en suspension dans des huiles .... Je suis l'huile médicinale.
   e) Je suis administrée à .... et je peux servir .... aux malades ou de .... pour l'administration de divers médicaments. Je suis la tisane.
   f) Je suis fabriquée dans un alambic et je contiens des principes actifs volatils des plantes. Je suis .... ou ....
   g) Conservée au frais, à l'abri de la lumière, dans un récipient bien bouché, je suis renouvelée tous les ans car je m'altère vite. Je suis ....
   h) On m'obtient en laissant macérer de .... variant de 75° à 95° sur des .... Je suis l'alcoolature.
   i) Préparation liquide et limpide, obtenue par dissolution simple d'un ou plusieurs principes actifs dans de l'alcool éthylique, je suis .... ou « .... ».
   j) D'abord colature, puis concentré, je suis ....
   k) Transformé en un véritable brouillard dans une chambre de séchage, puis parcouru par un courant d'air chaud, je suis .... ou ....
   l) L'alcool bouillant est utilisé pour me stabiliser et je contiens des plantes fraîches. Je suis ....
   m) Présentée comme un produit complexe .... et que l'on retire ...., je passe à .... avec de l'eau ou je peux être retirée par .... Je suis l'essence.
   n) Obtenue par macération, décoction, infusion, digestion, je contiens de l'eau et des plantes médicinales. Je suis ....

h) On m'obtient en laissant macérer de l'alcool éthylique variant de 75° à 95° sur des drogues végétales fraîches : je suis l'alcoolature

i) Je suis la solution alcoolique ou « alcoolés ».

j) Je suis l'extrait.

k) Je suis le nébulisat ou l'atomisat.

l) Je suis l'alcoolature.

m) Présentée comme un produit complexe volatile et aromatique que l'on retire des végétaux, je passe à la distillation avec de l'eau ou je peux être retirée par expression : je suis l'essence.

n) Je suis la tisane.

o) Je suis la solution buvable ou « soluté ».

Formes galéniques destinées à l'application cutanée

Il existe de très nombreuses préparations, utilisées par voie cutanée, destinées à traiter les affections de la peau, mais il existe aussi des préparations utilisées dans le but d'entretenir, voire d'améliorer, la qualité de la peau (préparations cosmétologiques), ainsi que des préparations contenant un principe actif capable de franchir la barrière cutanée afin d'exercer une action systémique après libération. Il s'agit de la voie percutanée.

Préparations semi-solides pour application cutanée

Nous avons choisi ici de les classer en fonction de leur constitution, monophasique ou multiphasique, et donc de leur mode de préparation.

▸ Préparations semi-solides monophasiques

▹ *Pommades*

L'appellation « pommade » peut être utilisée comme un terme général regroupant en fait diverses formes galéniques destinées à l'application cutanée. En réalité, elle correspond à une définition précise : préparation qui contient un ou plusieurs principes actifs, sous forme solide ou liquide, dispersés ou dissous dans un excipient à phase unique soit hydrophile, soit lipophile.

On distingue :

- les *pommades hydrophobes* : elles ne peuvent d'elles-mêmes absorber que de très petites quantités d'eau indispensables pour l'incorporation du principe actif. Ces pommades ont un effet occlusif sur la peau ;
- les *pommades absorbant l'eau* : ce sont des pommades hydrophobes auxquelles on a incorporé un excipient capable d'absorber de l'eau, mais en quantité insuffisante pour réaliser une émulsion ;
- les *pommades hydrophiles* : les excipients utilisés pour la fabrication de ces pommades sont miscibles à l'eau.

▹ *Pâtes*

Ce sont des pommades contenant une forte proportion de poudre finement pulvérisée avant d'être dispersée dans l'excipient. Il existe des pâtes lipophiles et des pâtes hydrophiles.

- les *émulsions multiphases* : il existe des émulsions H/L/H (des particules aqueuses sont dispersées dans des gouttelettes d'huile, elles-mêmes dispersées dans un excipient hydrophile) ou L/H/L (des particules huileuses sont dispersées dans des gouttelettes d'eau, elles-mêmes dispersées dans un excipient lipophile). Ces émulsions permettent l'incorporation dans une même préparation de principes actifs incompatibles ou de prolonger la libération des principes actifs et donc leur action.

Préparation des émulsions

Il faut commencer par déterminer les composants qui vont constituer la phase hydrophile et ceux qui vont constituer la phase lipophile :

- *préparation de la phase hydrophile :* elle sert de solvant aux principes actifs, antioxydants, conservateurs hydrosolubles. Il faut faire attention aux coefficients de solubilité, à la sensibilité thermique et à l'évaporation de l'eau lors du chauffage. Il est souhaitable de réserver une quantité d'eau froide ou tiède suffisante pour dissoudre les sels et de porter le reste à une température élevée (75 °C). Antioxydants et conservateurs ne sont pas thermosensibles ;
- *préparation de la phase lipophile :* il faut bien vérifier que tous les corps gras solides soient fondus. Il est également possible de réserver une partie de cette phase pour les substances liposolubles et thermosensibles. Les deux phases peuvent être préparées dans deux béchers et chauffées au bain-marie dans un cristallisoir ;
- *mélange des deux phases :* il est impératif que la phase hydrophile soit à une température égale à celle de la phase lipophile afin d'éviter la formation de grumeaux. Éviter le refroidissement trop rapide de l'émulsion, un choc thermique pouvant se produire entre 75 et 50 °C mais ne le pouvant plus en dessous de 50 °C. Quelle que soit la quantité de chacune des phases, la phase hydrophile sera toujours introduite dans la phase lipophile. Si la phase hydrophile est plus importante, la verser en bloc dans la phase lipophile ; si elle est moins importante, la verser lentement. Pour les émulsions multiples, la préparation se fait par inversion des phases.
- *émulsification :* c'est l'étape critique. Cette opération doit fractionner les gouttelettes de phase dispersée. Elle se pratique toujours sur le mélange des deux phases à chaud. Le battage violent n'est pas recommandé car il introduit de l'air dans l'émulsion qui nuit à la stabilité et à la conservation.

Déstabilisation des émulsions

La stabilité est le problème majeur posé par les émulsions : les phases ont tendance à se séparer, en faisant intervenir divers mécanismes. On distingue :

- la *floculation* : les gouttelettes de la phase dispersée s'agglomèrent entre elles, mais sans se réunir : le film interfacial reste intact ;
- le *crémage* ou la *sédimentation* : les gouttelettes se rassemblent en surface (crémage) ou au fond (sédimentation) selon la densité du liquide dispersé ;
- la *coalescence* : elle est la conséquence d'un des mécanismes précédents : les gouttelettes de la phase dispersée se rapprochent, le film interfacial se rompt, les gouttelettes fusionnent et les deux phases se séparent.

Agents émulsifiants

Pour éviter la séparation des phases, il suffit de rajouter un agent émulsifiant qui stabilise l'interface : c'est le troisième constituant d'une émulsion. Ces agents émulsifiants sont aussi appelés « surfactifs », « tensioactifs », « émulsionnants » ou « agents de surface ». Ils ont tous la même structure chimique : les molécules comportent deux parties : l'une hydrophile et l'autre lipophile (on parle de « corps amphiphiles ») ; la partie hydrophile (polaire) s'oriente vers la phase hydrophile, la partie lipophile (apolaire) vers la phase huileuse. Ces molécules sont donc fixées à l'interface entre les gouttelettes dispersées et la phase dispersante.

Les agents émulsifiants ont des propriétés :
- *émulsionnantes :* dispersion d'un liquide dans un autre liquide non miscible.
- *détergentes :* ils décollent les salissures et les dispersent dans l'eau.
- *mouillantes :* ils facilitent l'étalement d'un liquide sur une surface solide.
- *solubilisantes :* ils augmentent la solubilité apparente de certains corps dans l'eau.

Il existe de nombreux surfactifs, classés en anioniques, cationiques, amphotères et non ioniques, ces derniers étant les plus utilisés car ils ne présentent aucune incompatibilité.

Balance HLB (*hydrophil-lipophil balance*) : la balance hydrophile-lipophile est une caractéristique d'un agent tensioactif. Elle est liée à la structure de la molécule et traduit l'équilibre entre ses groupements hydrophiles et lipophiles. Tous les tensioactifs sont caractérisés par une HLB dont la valeur s'échelonne de 1 à 20 :
- HLB 1 à 9 : tensioactif lipophile favorisant les émulsions H/L ;
- HLB 11 à 20 : tensioactif hydrophile favorisant les émulsions L/H.

▹ ***Gels-crèmes***
Ils sont préparés comme des émulsions classiques dont la phase externe est gélifiée. Ils allient les qualités d'un gel (facilité d'étalement, fraîcheur, pénétration immédiate) et celles d'une émulsion (douceur, onctuosité).

▹ ***Cérats***
Leur phase lipophile est un mélange d'huile et de cire. Ils peuvent servir d'excipients à diverses substances médicamenteuses, mais ce sont surtout des cosmétiques.

Liquides pour application cutanée

▸ Lotions
Elles sont destinées à être appliquées sur la peau lésée ou non. Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions qui renferment un ou plusieurs principes actifs dans un véhicule approprié.

▸ Huiles médicinales
Elles résultent de l'action dissolvante des huiles fixes sur diverses substances médicamenteuses.

▸ Liniments
Ils sont destinés à être appliqués sur la peau non lésée, en friction ou en onction, pour une action locale. Ce sont des solutions ou des dispersions. Le véhicule contenant le ou les principes actifs est en général lipophile.

▸ Mousses
Elles sont obtenues par dispersion d'un gaz dans un liquide qui contient le ou les principes actifs. Elles sont conditionnées dans un récipient particulier pressurisé qui les forme au moment de l'emploi. Ce sont des préparations exclusivement industrielles.

Formes solides pour application cutanée

▸ Poudres pour application cutanée
Ces formes sont constituées d'un mélange de principes actifs et d'excipients pulvérisés.

▸ Cataplasmes et sinapismes
Les cataplasmes sont des préparations pharmaceutiques destinées à être appliquées sur la peau par un système de maintien non adhésif, pour une durée prolongée,

toujours pour une action locale. Ils prennent le nom de « sinapismes » lorsqu'ils contiennent de la farine de moutarde.

▸ Formes adhésives cutanées médicamenteuses

Ce sont les formes qui adhèrent à la peau par simple pression.

▸ Timbres

C'est une forme qui n'existe plus. Ils étaient appliqués sur la peau pour déclencher une réaction cutanée à une substance contenue dans un disque plastique lui-même inséré dans un sparadrap.

▸ Emplâtres

Ils sont constitués d'une masse adhésive, contenant un ou plusieurs principes actifs, étalée sur un support de même nature que ceux utilisés pour les sparadraps (textile, plastique ou non-tissé). Ils sont utilisés en vue d'une action locale. Les patchs cosmétiques appliqués en vue d'une action purement locale sont en réalité des emplâtres.

▸ Dispositifs transdermiques

On les appelle aussi « patchs » ou « systèmes thérapeutiques transdermiques » (TTS). Ce sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à un ou plusieurs principes actifs. Les TTS sont destinés à libérer et à diffuser le ou les principes actifs dans la circulation systémique après passage de la barrière cutanée. Ils sont constitués :

- d'une membrane imperméable au principe actif et à l'eau qui reçoit et protège la préparation ;
- de la préparation médicamenteuse qui contient le principe actif ainsi que divers adjuvants comme des stabilisants, des solubilisants ou des substances destinées à modifier la vitesse de libération du principe actif ou sa résorption transdermique ;
- d'une face de libération qui sera en contact avec la peau et qui est recouverte d'un film protecteur à retirer avant l'application.

La vitesse de libération dépend à la fois de la concentration en principe actif et de la nature des excipients, alors que la dose dépend de la surface du patch.

- Différentes catégories :
  - le système membranaire ;
  - le système matriciel.
- Conseils d'utilisation :
  - coller le patch sur une peau non lésée, propre, sèche, au niveau d'une zone peu pileuse ;
  - changer de lieu d'application à chaque patch, mais en conservant une symétrie, pour avoir toujours à peu près la même épaisseur de peau et donc toujours une résorption similaire du principe actif (c'est, malgré tout, toujours la peau qui effectue le véritable contrôle de la résorption). Les zones privilégiées : thorax, abdomen, fesse ;
  - ne pas l'exposer au soleil car le principe actif peut être dégradé par l'élévation de la température et sa solubilité peut elle aussi être modifiée ;
  - ne jamais le couper car la dose est fonction de la surface de contact ;
  - en cas de décollement, replacer un nouveau patch sur un autre site cutané.
- Conditionnement : en sachet individuel scellé.
- Étiquetage : il doit indiquer la quantité totale de principe actif par dispositif, la dose libérée par unité de temps et la surface de libération.

28. **Différenciez crème et pommade.**

29. **Les émulsions hydrophiles sont des émulsions dans lesquelles :**
   a) les gouttelettes de substances hydrophiles sont dispersées dans la phase hydrophile ;
   b) les gouttelettes de substances lipophiles sont dispersées dans la phase hydrophile ;
   c) les gouttelettes de substances hydrophiles sont dispersées dans la phase lipophile ;
   d) les gouttelettes de substances lipophiles sont dispersées dans la phase lipophile.

30. **Une émulsion L/H est une émulsion dans laquelle :**
   a) la phase dispersante ou phase continue est la phase lipophile ;
   b) la phase dispersée ou phase discontinue est la phase hydrophile ;
   c) la phase dispersante ou phase continue est la phase hydrophile ;
   d) la phase dispersée ou phase discontinue est la phase lipophile.

31. **Entre ces deux excipients, lequel est d'origine animale :**
   a) lanoline ;
   b) vaseline.

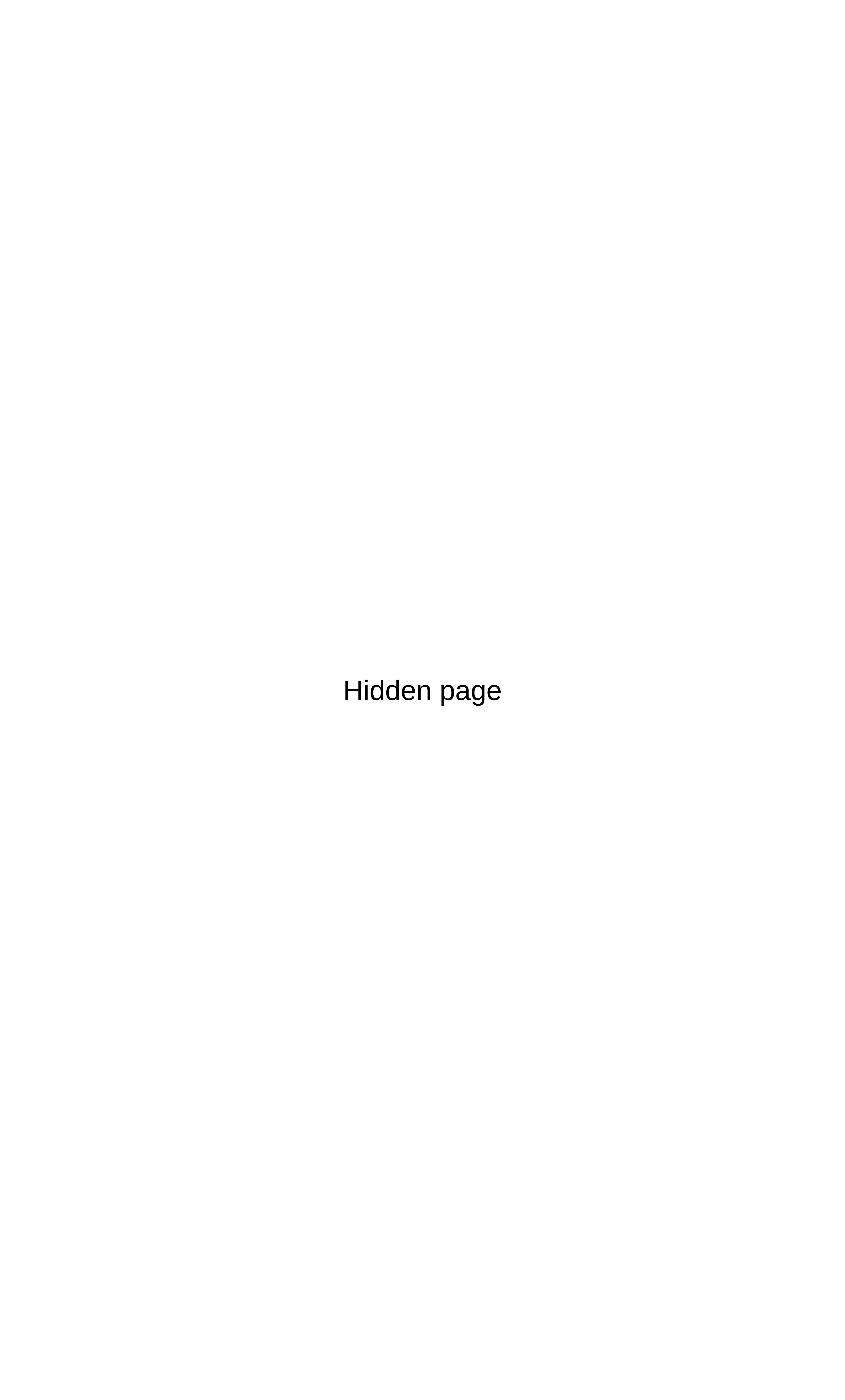
32. **Les préparations semi-solides pour application cutanée :**
   a) contiennent toujours de l'eau ;
   b) peuvent être des pommades, des pâtes, des gels ;
   c) réalisent la pénétration percutanée de principes médicamenteux ;
   d) ont toujours une action émolliente ;
   e) peuvent être monophasiques ou multiphasiques.

33. **Les gels :**
   a) sont parfois hydrophobes ;
   b) contiennent des excipients particuliers appelés « gélifiants » ;
   c) sont toujours hydrophiles ;
   d) sont dits « glycérolés » quand ils contiennent un mélange d'eau, d'amidon et de glycérine.

34. **Les émulsions :**
   a) sont des préparations stables ;
   b) sont des préparations semi-solides multiphasiques ;
   c) sont toujours constituées au maximum de deux phases ;
   d) contiennent des agents émulsifiants ou surfactifs.

35. **Les émulsions :**
   a) sont appelées « cérats » lorsque la phase hydrophile est constituée d'un mélange d'huile et de cire ;
   b) sont exclusivement réservées à la voie cutanée ;
   c) peuvent être administrées par voie parentérale ;
   d) leur troisième constituant est un tensioactif.

36. **Le mécanisme de déstabilisation des émulsions entraîne :**
   a) une floculation suivie d'une séparation des phases ;
   b) en première phase floculation, crémage, sédimentation ;
   c) en deuxième phase la coalescence ;
   d) directement une interface.


Hidden page

36. *Le mécanisme de déstabilisation des émulsions entraîne b) en première phase floculation, crémage, sédimentation et c) en deuxième phase la coalescence.*

37. *Identification et définition.*

a) Je contiens un ou plusieurs principes actifs, sous forme solide ou liquide, dispersés ou dissous dans un excipient à phase unique soit hydrophile, soit lipophile. Je suis la pommade.

b) Je suis la pâte.

c) Je suis constitué de liquides que l'on a gélifiés avec des excipients particuliers appelés « gélifiants ». Je suis le gel.

d) Je suis le glycérolé.

e) Je suis une pommade hydrophobe.

f) Je suis une pommade hydrophile.

g) Je suis une émulsion.

h) Je suis une émulsion hydrophile.

i) Je suis une émulsion lipophile.

j) Les émulsions multiphases peuvent être :

L/H/L : particules lipophiles dispersées dans des gouttelettes hydrophiles, elles-mêmes dispersées dans un excipient lipophile ;

H/L/H : particules hydrophiles dispersées dans des gouttelettes lipophiles, elles-mêmes dispersées dans un excipient hydrophile.

k) Je suis un tensioactif ou un surfactif ou un émulsionnant ou un agent de surface.

l) Une émulsion est toujours constituée au minimum de deux phases :

une phase dispersante ou phase externe ou phase continue ;

une phase dispersée ou phase interne ou phase discontinue.

m) Divers mécanismes interviennent dans l'instabilité des émulsions :

les gouttelettes de la phase dispersée s'agglomèrent entre elles, mais sans se réunir, le film interfacial reste intact : c'est la floculation ;

les gouttelettes se rassemblent en surface ou au fond, selon la densité du liquide dispersé : c'est le crémage ou la sédimentation ;

elle est la conséquence d'un des mécanismes précédents, le film interfacial se rompt, les gouttelettes fusionnent, les deux phases se séparent : c'est la coalescence.

o) Je suis le cérat.

p) Je suis la balance HLB ou hydrophil-lipophil balance.

q) Je suis une lotion.

r) Les quatre formes liquides pour application cutanée : lotions, huiles médicinales, liniments et mousses.

s) Je suis le bâton.

t) Les cataplasmes et les sinapismes sont des préparations pharmaceutiques destinées à être appliquées sur la peau par un système de maintien non adhésif, pour une durée prolongée, toujours pour une action locale.

a) Ils sont les « patchs » ou « TTS » (systèmes thérapeutiques transdermiques) ou dispositifs transdermiques.

Formes galéniques destinées à l'administration transmucosale

Voie oculaire

Ce sont des préparations liquides, semi-solides ou solides, stériles, destinées à être appliquées sur le globe oculaire ou les conjonctives, ou à être introduites dans le sac conjonctival, pour une action locale. Elles sont conditionnées en unidoses ou en multidoses.

▸ Collyres ou gouttes ophtalmiques

C'est la forme la plus utilisée pour la voie oculaire.

▹ *Définition*

Ce sont des solutions ou des suspensions, aqueuses ou huileuses, contenant un ou plusieurs principes actifs, destinées à l'instillation oculaire.

Parfois, pour des problèmes de stabilité, les substances médicamenteuses peuvent être présentées sous forme sèche et stérile à dissoudre ou à mettre en suspension dans un liquide stérile approprié au moment de l'emploi.

▹ *Exigences*

Elles sont assez voisines de celles des préparations injectables :

- la *limpidité* : pour les suspensions, la Pharmacopée exige une limite de taille des particules qui doivent être inférieures à 90 µm ;
- la *neutralité* : le pH des larmes est environ de 7,5. Mais les larmes possèdent un bon pouvoir tampon, on peut donc s'éloigner de ce chiffre si la neutralité est incompatible avec la stabilité ou l'activité du principe actif dans cette zone de pH. Mais si on s'en éloigne trop, on aura une réaction de douleur ; on pourra utiliser des substances tampons comme les phosphates monosodique ou disodique, ou le mélange acide borique-borate de sodium ;
- l'*isotonie* : les larmes sont isotoniques au plasma : 0,9 %. Si on s'éloigne trop de cette valeur, on a une réaction de rejet et de larmoiement. On ajuste donc l'isotonie comme pour les préparations injectables ; on peut utiliser aussi les substances tampons pour ajuster à la fois le pH et la pression osmotique ;
- la *stérilité* : elle est indispensable et problématique dans le cas des collyres multidoses qui sont délivrés stériles mais qui risquent de se contaminer au cours de l'utilisation. Pour cette raison, on ajoute des conservateurs antimicrobiens, et une durée maximale d'utilisation est fixée après ouverture (quatre semaines, voire huit pour Sédacollyre®), et, de plus en plus, la présentation en unidoses est préférée.

▹ *Préparation*

- Les matières premières :
  - véhicule : eau purifiée ou huile de qualité injectable ;
  - adjuvants : tampons, isotonisants, conservateurs, mouillants (pour favoriser la pénétration des principes actifs) ; si on veut augmenter le temps de contact avec l'œil (collyres LP), on utilise des substances visqueuses comme les PEG, des gélifiants (comme la méthylcellulose) ou des gommes.
- La préparation proprement dite : elle comporte le mélange ou la dissolution de ces différentes matières premières avec le ou les principes actifs, suivis soit d'une filtration stérilisante avec répartition aseptique dans des conditionnements stériles si le collyre contient des substances thermolabiles, soit d'une filtration clarifiante pour les solutions et d'une stérilisation par la chaleur dans le conditionnement pour les autres cas.

- Le remplissage des flacons : il se fait un à un, c'est le remplissage unitaire ; il comprend plusieurs phases :
  - lavage préalable avec un détergent suivi d'un rinçage ;
  - introduction possible d'un gaz inerte dans le flacon si les principes actifs sont sensibles à l'oxydation ;
  - remplissage avec des seringues de précision ;
  - scellage par rotation dans la flamme d'un chalumeau ;
  - si les principes actifs sont sous forme de poudre, ils sont répartis de façon stérile par pesée ; sous forme de solution stérile, elle est lyophilisée ensuite dans les récipients.
- Les récipients :
  - multidoses : en polyéthylène ou en verre, teintés pour les principes actifs sensibles à la lumière.
  - unidoses : alvéoles en PVC.

▸ Solutions pour lavages oculaires

Ce sont des solutions aqueuses stériles, isotoniques aux larmes, neutres, destinées à rincer ou à baigner les yeux ou à imbiber des compresses oculaires, le plus souvent en vue d'une hygiène oculaire. Elles sont conditionnées en récipients de contenance inférieure ou égale à 200 mL ou, de plus en plus, en unidoses. Quand elles sont conditionnées en multidoses, leur durée maximale d'utilisation après ouverture est de quatre semaines.

▸ Préparations ophtalmiques semi-solides

▹ *Définition*

Ce sont des pommades, crèmes ou gels stériles destinés à être appliqués sur la conjonctive. Elles sont utilisées lorsqu'on veut avoir un effet plus prolongé que celui des collyres.

▹ *Préparation*

Elle est similaire à celle des pommades pour la voie cutanée.

▸ Inserts ophtalmiques

Ce sont des préparations solides et stériles destinées à être insérées dans le sac conjonctival en vue d'une action sur l'œil.

Les inserts ont la forme de bâtonnets de quelques millimètres de long. Ils sont constitués d'un réservoir de principe actif inséré dans une matrice, ou entouré de membranes en contrôlant la libération.

Ils délivrent une dose précise et définie de principe actif pendant environ 24 heures.

Voie pulmonaire

▸ Définition

Ces préparations sont appelées « préparations pour inhalations » dans *La Pharmacopée*. Ce sont des préparations liquides ou solides destinées à être administrées sous forme de vapeurs, d'aérosols ou de poudres dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

Il existe plusieurs catégories de préparations pour inhalation.

▸ Préparations liquides pour fumigations

Ce sont des solutions, des dispersions ou des comprimés (en général effervescents) que l'on ajoute à de l'eau chaude au contact de laquelle ils dégagent des vapeurs inhalées par le patient.

▸ Préparations liquides dispersées au moyen de nébuliseurs

Les nébuliseurs sont des dispositifs qui convertissent les liquides en aérosols. Ils permettent l'inhalation de doses précises et une taille de particules qui permet d'atteindre les alvéoles pulmonaires. On les appelle aussi « générateurs d'aérosols ». Il en existe principalement de deux sortes :

- nébuliseurs à air ou nébuliseurs pneumatiques ;
- nébuliseurs ultrasoniques.

▸ Préparations liquides dispersées au moyen d'inhalateurs pressurisés à valve doseuse

Ce sont des solutions ou des dispersions présentées dans des récipients spéciaux comportant une valve doseuse et maintenus sous pression par des gaz comprimés ou des mélanges de gaz liquéfiés appropriés qui peuvent éventuellement servir de solvant pour les principes actifs. Ces solutions ou dispersions sont donc libérées sous forme d'aérosol par un récipient pressurisé. Leur véritable appellation est « inhalateur doseur pressurisé » (IDP).

Utilisation

Le flacon doit être tenu tête en bas. Le plus difficile est d'arriver à coordonner les différents mouvements à effectuer :

- vider les poumons ;
- placer l'embout entre les lèvres ;
- inspirer et en même temps appuyer sur le fond du récipient ;
- bloquer la respiration quelques secondes.

Cette synchronisation est difficile à obtenir, d'où une perte importante de principe actif : seulement 9 % des particules atteignent le poumon profond mais, malgré tout, avec une excellente efficacité.

L'utilisation peut être facilitée par des chambres d'inhalation ou spacers, surtout pour les enfants. Ce sont de petits réservoirs placés entre l'embout et la bouche.

▸ Poudres pour inhalations

L'inhalateur comporte un système doseur qui délivre des doses unitaires de poudre. Ces systèmes se développent de plus en plus car ils évitent les inconvénients des formes précédentes :

- suppression des problèmes de coordination main-bouche ;
- pas d'incompatibilité principe actif-gaz ;
- meilleure conservation puisqu'on a une forme sèche.

En revanche, si le principe actif est insipide, le patient n'aura pas l'impression d'avoir inhalé le produit.

Il existe plusieurs systèmes :

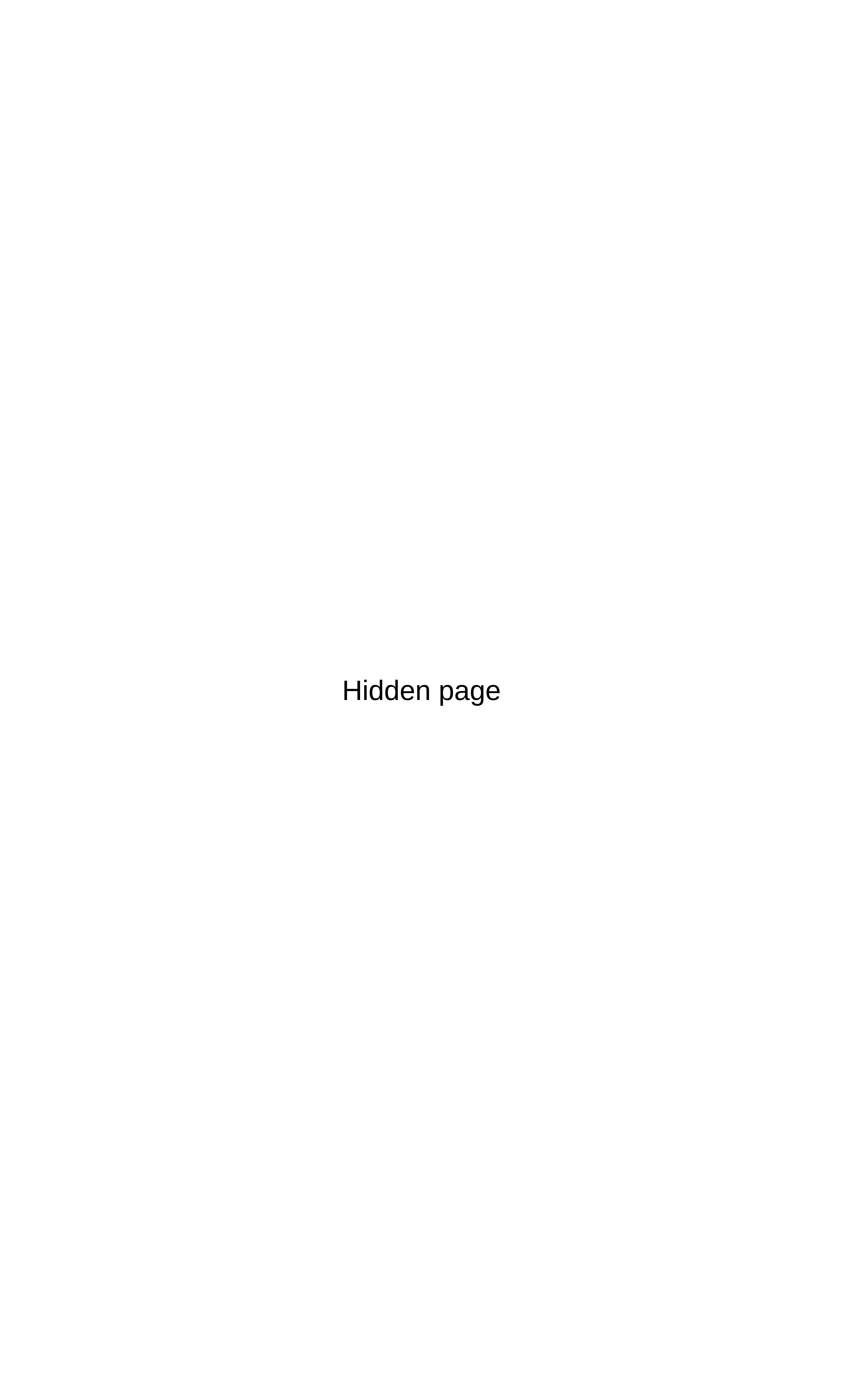
- dispositif où le principe actif est contenu dans une gélule ;
- dispositif où le principe actif est contenu dans des feuillets de complexe (diskhaler) ;
- dispositif où le principe actif n'est pas conditionné unitairement (turbuhaler).

Voie nasale

Les préparations destinées à cette voie sont administrées dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique. Elles sont liquides, semi-solides ou solides, et renferment un ou plusieurs principes actifs. Elles peuvent être conditionnées en récipients multidoses ou en doses unitaires. Elles sont le plus souvent isotoniques.

Voie rectale

Les formes destinées à cette voie sont de consistance solide, semi-solide ou liquide ; elles sont administrées en vue d'une action locale ou systémique.


Hidden page

▸ Ovules

▹ Définition

Ce sont des préparations de forme ovoïde, de consistance solide, destinées à être introduites dans le vagin, et contenant chacune une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs.

▹ Préparation

Les excipients sont les mêmes que ceux qui sont utilisés pour les suppositoires. Dans l'industrie, les PEG sont essentiellement employés ; en officine, c'est la glycérine solidifiée.

Découper la gélatine, la faire gonfler dans l'eau. Chauffer la glycérine à 60 °C. Ajouter la gélatine. Remuer et couler à travers une gaze pour éviter la formation de bulles.

▸ Capsules vaginales

Elles se présentent le plus souvent comme des capsules molles, mais il existe une spécialité sous forme de capsules dures.

▸ Comprimés vaginaux

▹ Définition

Ils se présentent comme des comprimés nus, mais de taille et de masse plus importantes que ceux qui sont destinés à la voie orale.

▹ Préparation

Le mode de préparation est le même que celui des comprimés nus destinés à la voie orale.

▸ Tampons vaginaux

Ils sont constitués d'un matériau approprié enduit d'une substance médicamenteuse, en général à visée contraceptive.

▸ Solutions et suspensions vaginales

Elles sont conditionnées en unidoses, ou sous forme de comprimés ou de poudre à dissoudre ou à disperser dans de l'eau au moment de l'emploi.

▸ Crèmes vaginales

Leur présentation et leur préparation sont les mêmes que pour les crèmes destinées à la voie cutanée. Elles sont conditionnées avec une canule, ou en unidoses dans un conditionnement facilitant leur administration.

▸ Anneau vaginal

C'est un anneau en matière plastique imprégné d'œstroprogestatif.

Voie bucco-pharyngée

▸ Collutoires

Ce sont des préparations liquides destinées à être appliquées, pulvérisées ou vaporisées sur les muqueuses de la cavité buccale et de l'arrière-gorge, en vue d'une action locale.

▸ Gargarismes et bains de bouche

Ce sont des préparations liquides destinées au lavage de la gorge ou de la bouche. On les obtient par dissolution ou dispersion d'un ou plusieurs principes actifs dans de l'eau. Ils ne doivent pas être avalés.

Voie auriculaire

Ce sont des préparations liquides, semi-solides ou des poudres, destinées à l'instillation, à la pulvérisation, à l'application ou à l'insufflation dans le conduit auditif, ou au lavage auriculaire, pour une action locale.

▸ Préparations liquides pour instillations et pulvérisations auriculaires

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions. Le ou les principes actifs sont dissous ou dispersés dans des excipients qui doivent maintenir le contact le plus longtemps possible avec la surface du conduit auditif.

▸ Préparations pour lavage auriculaire

Elles sont destinées à la dissolution des bouchons de cérumen et au nettoyage du conduit auditif avant des interventions chirurgicales.

▸ Pommades auriculaires

Elles sont destinées à être appliquées dans le conduit auditif externe. Elles sont peu utilisées.

▸ Poudres auriculaires

Il existe une seule spécialité présentée dans un récipient qui permet de l'insuffler dans le conduit auditif.

Voie perlinguale

Ce sont des comprimés sublinguaux destinés à « fondre » sous la langue, pour une action systémique. Il existe aussi des formes liquides présentées en ampoules ou en spray.

Voie urétrale

Il existe aujourd'hui un bâtonnet destiné à être introduit dans l'urètre à l'aide d'un applicateur.

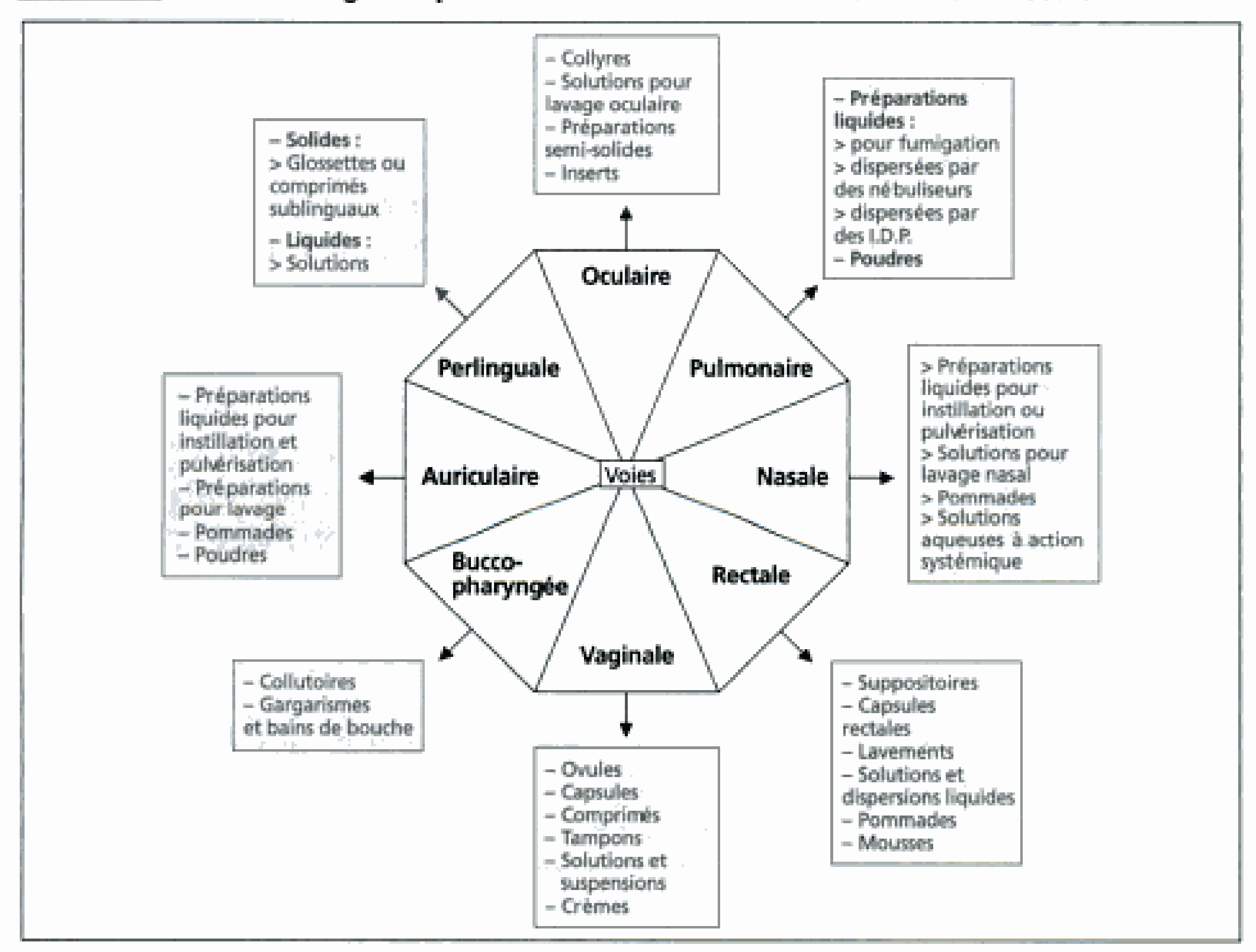


Fig. 15. **Les formes galéniques destinées à l'administration transmucosale.**

45. Savez-vous m'identifier ou me définir ?

a) De consistance solide ou molle, je contiens une dose unitaire de principe actif. De forme conique, je suis administré en vue d'une action locale ou systémique. Je suis ....
b) Je suis la seule forme galénique administrée par voie vaginale pour une action systémique. Je suis ....
c) On me confond souvent avec mes « homologues » destinés à la voie orale, mais mon principe actif passe directement dans la circulation systémique à travers la muqueuse buccale. Je suis ....
d) Je suis utilisée pour ramollir le cérumen afin d'éliminer un bouchon. Je suis ....
e) Je suis administrée suivant les cas pour une action .... Je suis la solution nasale.
f) Connue des civilisations anciennes, je suis une forme de différentes consistances et de masse allant de 1 g à 3 g selon l'âge des patients. Je suis ....
g) On m'utilise dans la bouche mais on ne doit jamais m'avaler. Je suis ....
h) On ne doit jamais m'utiliser pour administrer des solutés huileux ou des suspensions par voie pulmonaire. Je suis le ....
i) Mes principes actifs sont incorporés dans une forme galénique également commune à la voie orale et à la voie vaginale, mais on doit inhaler mon contenu. Je suis ....
j) Afin de maintenir la concentration des principes actifs que je contiens, il est nécessaire lors de ma fabrication de calculer le facteur de déplacement. Je suis ....
k) Je prépare et délivre une dose unitaire de principe actif sous forme de poudre pour inhalation par simple rotation. Je suis ....
l) Mes principes actifs parfument l'atmosphère et on m'utilise en cas d'infection de voies respiratoires supérieures. Je suis ....
m) On me tient tête en bas pour que je délivre une dose unitaire de principe actif dans les poumons et mon utilisation exige une bonne maîtrise des gestes. Je suis ....
n) Je suis de moins en moins utilisé mais je reste une forme privilégiée chez le nourrisson. Je suis ....
o) Je suis couramment utilisé pour administrer des médicaments par voie pulmonaire bien que je sois assez bruyant. Je suis ....
p) Je suis surtout utilisé avant un examen oculaire, pour éviter d'avoir à instiller des gouttes de collyre de façon répétée, et placé dans le sac conjonctival. Je suis ....
q) Je suis une .... de consistance .... contenant une .... de .... administrée en vue d'une .... ou .... Je suis le suppositoire.
r) Je suis administré par voie .... pour une action .... qui peut être .... Je suis le collyre.
s) Je suis une préparation semi-solide monophasique stérile qui contient des principes actifs micronisés ou porphyrisés. Je suis la .... ou le ....
t) Je dois être conservé au frais et je suis une forme galénique qui plaît peu car je provoque parfois un effet laxatif. Je suis ....

Réponses

38. *Les solutions destinées à l'instillation oculaire doivent être c) isotoniques aux larmes et d) neutres.*

39. *Pour la préparation des collyres, on utilise a) une filtration clarifiante pour les solutions et d) une filtration stérilisante pour les substances thermolabiles.*

40. *Concernant la voie pulmonaire : b) les inhalateurs sont utilisés pour disperser les préparations liquides et les poudres et c) le spinhaler est un dispositif ou le principe actif est contenu dans une gélule.*

41. *Les préparations destinées à la voie nasale sont b) administrées dans les cavités nasales en vue d'une action locale ou systémique et d) liquides, semi-solides ou solides.*

42. *Les suppositoires sont des préparations b) contenant du Witepsol ou du Suppocire ou des PEG ou de la glycérine et d) qui tiennent compte du facteur de déplacement dans le calcul de la quantité d'excipient.*

43. *Qualités essentielles des excipients pour suppositoires : a) innocuité vis-à-vis de la muqueuse rectale et des principes actifs et d) point de fusion proche de la température rectale.*

44. *Les suppositoires a) permettent l'administration de médicaments altérés par les sucs digestifs, b) facilitent l'administration des médicaments chez les nourrissons et c) permettent une résorption rapide du principe actif car le rectum est très vascularisé.*

45. *Identification et définition.*

a) Je suis le suppositoire.

b) Je suis l'anneau vaginal.

c) Je suis le comprimé sublingual.

d) Je suis la solution pour lavage auriculaire.

e) Je suis administrée suivant les cas pour une action locale ou systémique. Je suis la solution nasale.

f) Je suis le suppositoire.

g) Je suis le bain de bouche ou le gargarisme.

h) Je suis le nébuliseur ultrasonique.

i) Je suis la gélule pour inhalation.

j) Je suis le suppositoire.

k) Je suis le turbuhaler.

l) Je suis la fumigation.

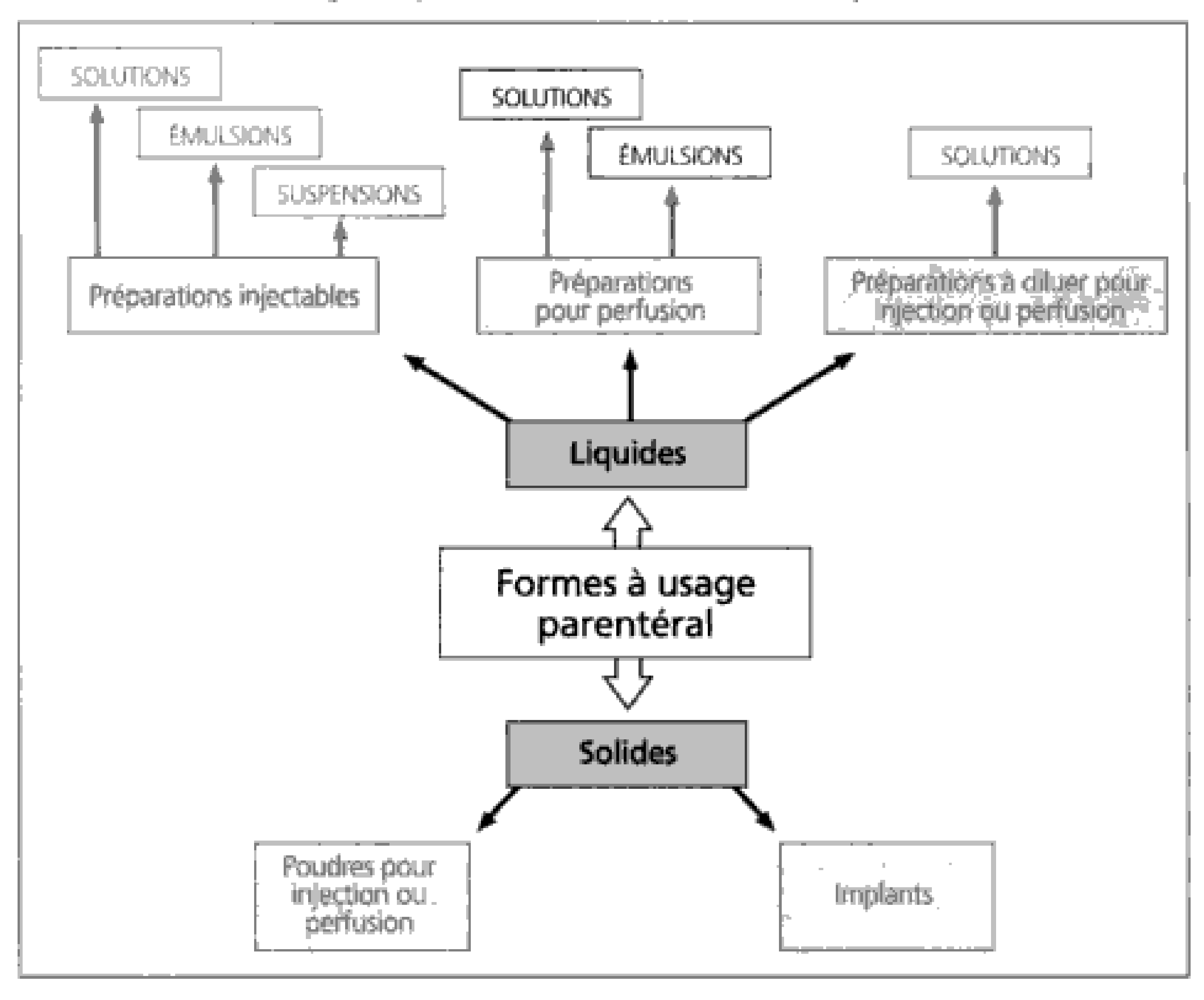
m) Je suis l'inhalateur doseur pressurisé.

n) Je suis le suppositoire.

o) Je suis le nébuliseur pneumatique.

p) Je suis l'insert ophtalmique.

Fig. 16. **Les formes galéniques destinées à l'administration parentérale.**



APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

46. **Peut-on injecter une solution stérile, neutre et limpide mais non apyrogène par voie IM ?**

47. **L'injection d'une solution hypertonique entraîne-t-elle une hémolyse ou une plasmolyse ?**

48. **Faut-il retirer un implant à matrice érodable après utilisation ?**

49. **Une poudre pour usage parentéral est utilisée pour une action prolongée. Vrai ou faux ?**

50. **Peut-on utiliser de l'huile de paraffine comme solvant des préparations injectables ?**

51. **Une suspension pour administration parentérale peut être utilisée par voie IM, SC, IV. Vrai ou faux ?**

52. **Le contrôle de l'isotonie d'une préparation parentérale se fait par la mesure de l'augmentation du point de congélation. Vrai ou faux ?**

53. Dans le tableau ci-dessous, cochez le type d'action des voies parentérales citées :

	Action locale	Action systémique
IV		
SC		
IM		
Intra-articulaire		
ID		

54. Les préparations pour perfusions doivent être :
   a) stériles ;
   b) isotoniques au sang ;
   c) apyrogènes ;
   d) au pH physiologique.

55. Concernant ces préparations, quelles sont les réponses inexactes :
   a) la limpidité est obtenue par filtration clarifiante ;
   b) la méthode de stérilisation la plus utilisée est la chaleur humide ;
   c) lors d'une filtration stérilisante, on utilise des filtres de 0,22 mm ;
   d) le solvant le plus utilisé est l'eau distillée.

56. Quelles sont les méthodes utilisées pour éliminer les pyrogènes ?
   a) les radiations ionisantes ;
   b) l'adsorption sur charbon actif ;
   c) la filtration stérilisante ;
   d) le traitement par oxydants.

57. Le contrôle de la limpidité des préparations injectables est effectué par :
   a) contrôle visuel ;
   b) des appareils à cellules photoélectriques ;
   c) le limulus test.

58. Le limulus test permet de contrôler :
   a) Le pH ;
   b) la stérilité ;
   c) l'apyrogénicité ;
   d) l'isotonie.

59. Les pyrogènes sont des substances capables de provoquer :
   a) un choc anaphylactique ;
   b) une augmentation brutale de la température ;
   c) une cyanose ;
   d) une insuffisance hépatique.

5. *Quantité d'excipient à mettre en œuvre pour réaliser cette préparation : 6 suppositoires de 3 g, avec ajout d'une poudre inerte pour absorber les extraits secs auxquels il convient d'ajouter 10 % pour compenser la perte. Calcul 18 + 10 % = 19,80 %, soit 19,80 g – [(0,66 + 0,33 + 0,33 + 0,33) × 0,5] = 18,975 g.*

6. *Les quantités sont données en masse, or la répartition se fait en volume, il faut donc tenir compte de la place occupée par le principe actif dans la préparation : le principe actif déplace une certaine quantité d'excipient correspondant au volume qu'il occupe dans le suppositoire.*

7. *Pour effectuer cette préparation à l'officine, vous devez tenir compte des BPP.*
   a) *BPP : Bonnes pratiques de préparations.*
   b) *Objectifs des BPP. Deux objectifs : il s'agit de garantir la qualité du produit fini et d'en apporter la preuve.*

Sujet 3

1. *Défintition : la voie parentérale est une voie d'administration par effraction à travers la peau.*

2. *La voie d'administration utilisée ici est la voie intra-articulaire.*
   a) *La voie intra-articulaire est utilisée pour une action locale.*
   b) *Autres voies parentérales : intramusculaire, intraveineuse, intradermique, sous-cutanée, intrarachidienne, péridurale, intra-artérielle, etc.*

3. *Cette spécialité est délivrée stérile.*
   a) *Définition : la stérilisation est une opération qui consiste à détruire ou éliminer les germes de façon durable.*
   b) *Méthode de stérilisation utilisée pour les principes actifs non thermolabiles : stérilisation à l'autoclave, par chaleur humide, à 134 °C pendant 18 min.*
   c) *Méthode de stérilisation utilisée pour les principes actifs thermolabiles : filtration stérilisante. La solution à stériliser est passée à travers des pores de diamètre inférieur à 0,22 µm puis conditionnée dans un récipient stérile en enceinte stérile.*
   d) *Les quatre autres exigences d'une préparation injectable : limpidité, neutralité, isotonie, apyrogénicité.*

4. *Rôle du chlorure de sodium dans cette spécialité injectable : il est utilisé comme isotonisant.*

CAS DE COMPTOIR N°2

■ *Questions*

Sujet 1

Un patient vous présente une prescription de Fucidine®, une application par jour sur la lésion. Or, cette spécialité existe sous plusieurs formes galéniques : vous devez choisir laquelle délivrer. (*Voir page suivante :* extrait monographie Vidal)

1. **À l'aide de l'extrait du Vidal, relevez les éléments permettant de différencier les formes crème et pommade.**

2. **Donnez la définition de :**
   a) la forme galénique pommade ;
   b) la forme galénique crème.

3. **Dans la forme crème, le polysorbate 60 est utilisé comme tensioactif.**
   a) Citez deux synonymes de tensioactif.
   b) Indiquez quel est son rôle.

4. **La HLB du polysorbate 60 est égale à 15.**
   a) Que veut dire le sigle HLB ?
   b) Déduisez les conséquences de cette valeur sur l'orientation de l'émulsion.

5. **La vaseline se retrouve dans les deux formes galéniques de Fucidine®.**
   a) Indiquez son origine.
   b) Citez deux caractéristiques de cet excipient.

6. **Dans la forme galénique pommade se trouve de la lanoline.**
   a) Indiquez son origine.
   b) Citez deux caractéristiques de cet excipient.
   c) Précisez l'avantage de cet excipient.

Sujet 2

Un patient vous présente une prescription de Tobradex® collyre. (*Voir page suivante :* extrait monographie Vidal)

1. **Donnez la définition de la forme galénique collyre.**

2. **Citez deux autres formes galéniques destinées à la même voie d'administration.**

3. **Indiquez les exigences des collyres.**

4. **Ce collyre est présenté sous forme de suspension. Définissez ce type de mélange.**

5. **L'excipient principal de cette spécialité est l'eau purifiée.**
   a) Indiquez deux caractéristiques de l'eau purifiée.
   b) Indiquez deux modes d'obtention de l'eau purifiée.
   c) Citez deux autres types d'eau inscrits à *La Pharmacopée*.

6. **Le principe actif est ici incorporé sous forme de poudre microfine obtenue par micronisation.**
   a) Indiquez le principe de cette opération pharmaceutique.
   b) Citez une méthode de pulvérisation utilisée en officine.

7. **Une opération de pulvérisation est suivie par un tamisage.**
   a) Définissez cette opération pharmaceutique.
   b) Indiquez son but.

▹ ***Annexe 1***

Fucidine 2 % pom

Fiche descriptive abrégée du médicament : Fucidine 2 % pom

Forme : pommade

4. *La HLB du polysorbate 60 est égale à 15.*
   a) *HLB : balance lipophile-hydrophile (*hydrophil-lipophil balance*)*
   b) *Conséquences de cette valeur sur l'orientation de l'émulsion : valeur supérieure à 11, donc l'émulsion sera L/H.*

5. *La vaseline.*
   a) *Origine minérale : obtenue par distillation fractionnée du pétrole brut.*
   b) *Caractéristiques : semi-solide, blanche, onctueuse, inodore, insipide, lipophile.*

6. *La lanoline.*
   a) *Origine animale : obtenue à partir de la graisse de la laine du mouton.*
   b) *Caractéristiques : semi-solide, jaune, odeur caractéristique, lipophile.*
   c) *Avantage : absorbe l'eau.*

Sujet 2

1. *La forme galénique collyre est une forme liquide, solution ou suspension, destinée à l'administration par voie oculaire pour une action locale.*

2. *Formes galéniques destinées à la même voie d'administration : solution pour lavage oculaire, pommades, crèmes, gels, inserts.*

3. *Exigences des collyres : stérilité, neutralité, limpidité, isotonie.*

4. *Une suspension est un mélange de particules solides insolubles dans un liquide.*

5. *L'eau purifiée.*
   a) *Caractéristiques : neutre, limpide, incolore, inodore, insipide.*
   b) *Modes d'obtention : distillation, osmose inverse, échange d'ions.*
   c) *Autres types d'eau inscrits à* La Pharmacopée : *eau potable, eau PPI, eau pour hémodialyse.*

6. *La micronisation.*
   a) *Principe : opération de pulvérisation dans un broyeur à air comprimé : les particules sont projetées par un courant d'air comprimé contre les parois d'une enceinte close.*
   b) *Méthode de pulvérisation utilisée en officine : mortier et pilon ou porphyre.*

7. *Le tamisage.*
   a) *Définition : opération de séparation de particules solides en fonction de leur taille.*
   b) *But : obtention de particules de taille identique.*

CAS DE COMPTOIR N°3

■ *Questions*

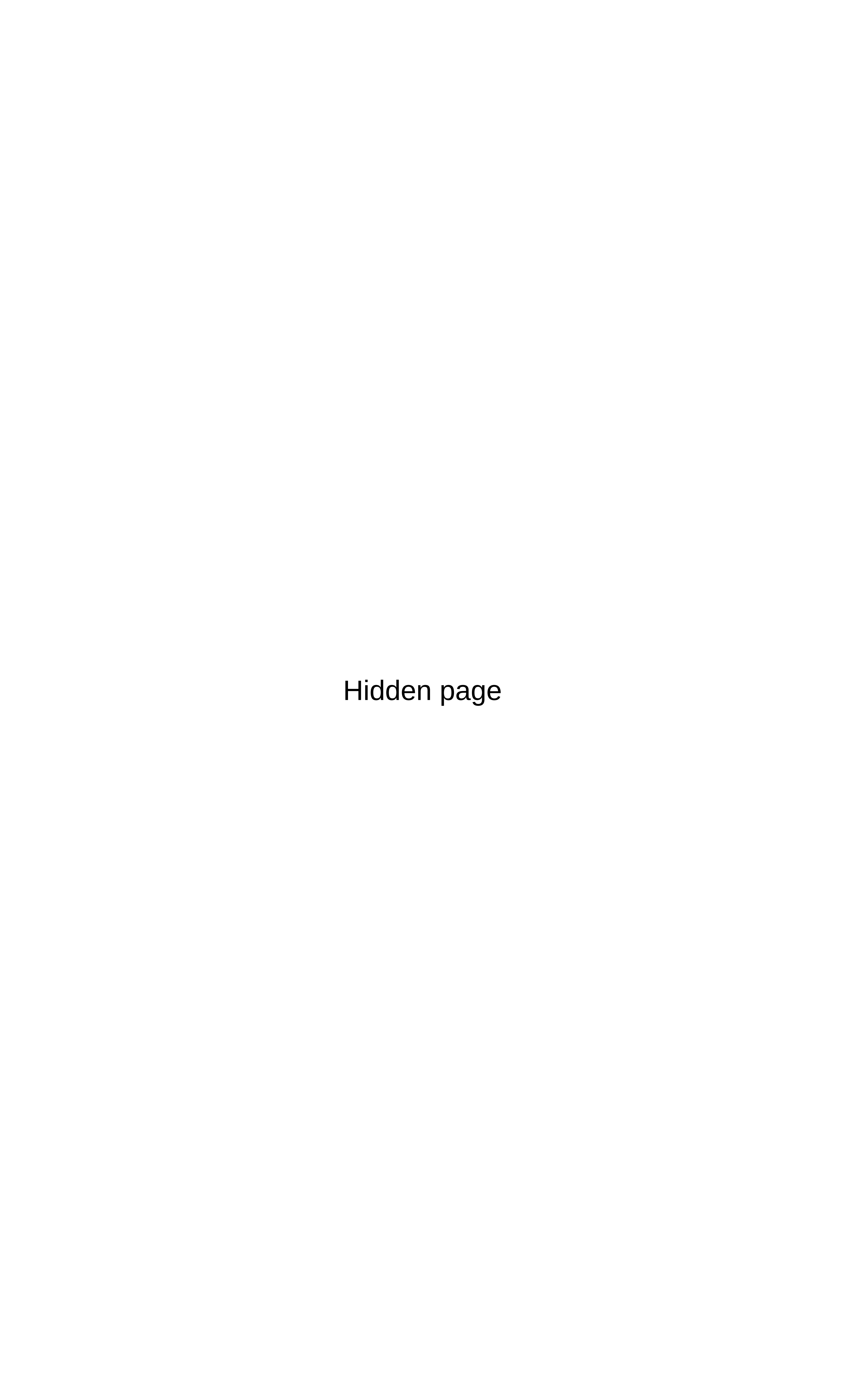
Sujet 1

Un patient vous présente une ordonnance avec la spécialité suivante :

Temgésic® 0,3 mg/mL solution injectable

Buprénorphine

Forme et présentation : solution injectable : ampoules de 1 mL, boîte de 10



c) Citez deux autres extraits végétaux.
d) Expliquez la préparation des extraits.
e) Précisez ce qu'est un nébulisat.
f) Indiquez les conditions de conservation des extraits.

3. **Cette spécialité contient aussi un excipient.**
   a) Définissez un excipient.
   b) Indiquez son rôle en général et dans cette spécialité.
   c) Citez cinq excipients de différentes familles.

4. **Filaderme® est une émulsion.**
   a) Définissez une émulsion.
   b) À partir de la composition de cette spécialité, expliquez son mode opératoire.
   c) Expliquez les divers types d'émulsion :
      - les émulsions hydrophiles ;
      - les émulsions lipophiles ;
      - les émulsions multiphases.

5. **Filaderme® contient de l'huile et de la cire.**
   a) Indiquez le nom des émulsions de *La Pharmacopée* qui contiennent un mélange d'huile et de cire.
   b) Citez une préparation du formulaire national qui répond à ce type de définition.

Sujet 4

Un patient vous présente une ordonnance avec la spécialité suivante :
Lamaline® Gél
Fiche descriptive abrégée du médicament : Lamaline® Gél
Forme : gélule

	Par gél
Paracétamol	300 mg
Opium poudre	10 mg
soit morphine	1 mg
Caféine anhydre	30 mg

Excipients : magnésium stéarate, fer jaune oxyde, indigotine, titane dioxyde, gélatine.
Classement pharmaco-thérapeutique Vidal :
antalgique-antipyrétique : association avec opiacé faible.

1. **Concernant l'origine des divers composants de cette spécialité :**
   a) précisez l'origine de :
      - l'opium poudre ;
      - la caféine anhydre ;
      - le paracétamol (DCI).
   b) citez trois autres origines de principes actifs en donnant des exemples ;
   c) l'enveloppe de la gélule est en gélatine. Indiquez l'origine de cette substance et son mode d'obtention ;
   d) il existe une autre substance utilisée pour l'enveloppe des gélules. Précisez son nom et son mode d'obtention.

d) *Définitions. Voie intramusculaire : administration en profondeur dans le tissu musculaire ; voie intraveineuse : administration directement dans le sang par la veine ; voie sous cutanée : administration dans le tissu conjonctif.*

4. *Le Temgesic® est une solution injectable.*

a) *Définition : une solution injectable est une préparation liquide stérile et apyrogène obtenue par dissolution d'une ou plusieurs substances médicamenteuses dans un solvant approprié destinée à être injectée dans le corps humain ou animal.*

b) *Les cinq catégories de formes galéniques destinées à l'administration parentérale :*
- *les préparations injectables : solutions ou dispersions de principe actif dans de l'eau ou dans un liquide non aqueux ou dans un mélange des deux ;*
- *les préparations pour perfusion IV : solutions aqueuses ou émulsions stériles apyrogènes, isotoniques au sang et administrées en grand volume dans les veines ;*
- *les préparations à diluer pour injection ou pour perfusion IV : solutions stériles destinées à être injectées ou perfusées après dilution ;*
- *les poudres pour injection ou pour perfusion IV : substances solides stériles souvent lyophilisées qui doivent être agitées dans un liquide stérile spécifique pour donner une solution limpide ou une suspension homogène ;*
- *Les implants : préparations solides stériles d'une taille et d'une forme appropriées à l'implantation parentérale.*

c) *Autres formes à libération prolongée destinées à la même voie : solution huileuse, suspension contenant un dérivé insoluble de principe actif, principe actif fixé dans des microsphères.*

d) *Exigences des formes galéniques destinées à l'administration parentérale : limpidité, neutralité, isotonie, absence de substances pyrogènes, stérilité.*

5. *Excipients :*

a) *glucose anhydre : origine végétale ;*

b) *acide chlorhydrique : rôle neutralisant ;*

c) *eau PPI : rôle solvant. Propriétés : bidistillée, stérile, apyrogène.*

6. *Nouvelles formes galéniques par voies parentérales : solutions micellaires, vecteurs, molécules immunoconjuguées.*

Sujet 2

1. *Calculs :*

a) *quantité de phénol et de chlorure de sodium par flacon en mg : phénol : (500 mg / 100 mL) × 9 mL = 45 mg ; chlorure de sodium : (0,9 g / 100 mL) × 9 mL = 0,081 g, soit 81 mg ;*

b) *il n'est pas possible de déterminer la quantité totale d'excipient car on ne connaît pas sa masse volumique ;*

c) *quantité d'excipient présente dans le flacon : un flacon = 9 mL. Si MV = 1 g/cm^3, un flacon = 9 g ; la quantité est donc : 9 g – (0,045 g + 0,081 g) = 8,874 g ;*

d) *il s'agit d'une dilution avec une partie de la solution dans neuf parties de solvant.* Exemple : *20 mL de solution reconstituée = 2 mL de solution concentrée + 18 mL de solvant.*

dans un deuxième bécher la phase acqueuse. Réunir les deux phases en émulsionnant. Après refroidissement, ajouter l'extrait en battant énergiquement.

c) *Types d'émulsion :*
  - *les émulsions hydrophiles (L/H) : la phase continue est aqueuse ; les gouttelettes d'huile sont dispersées dans l'eau ;*
  - *les émulsions lipophiles (H/L) : la phase continue est huileuse ; les gouttelettes d'eau sont dispersées dans l'huile ;*
  - *les émulsions multiphases : émulsions H/L/H (particules aqueuses dispersées dans des gouttelettes d'huile, elles-mêmes dispersées dans un excipient hydrophile) ou L/H/L (particules huileuses dispersées dans des gouttelettes d'eau, elles-mêmes dispersées dans un excipient lipophile).*

5. *Filaderme® contient de l'huile et de la cire.*

a) *Émulsions de* La Pharmacopée *contenant un mélange d'huile et de cire : les cérats.*

b) *Préparation du formulaire national répondant à ce type de définition : le cérat de Galien.*

Sujet 4

1. *Origine des divers composants de Lamaline® gél :*

a) *opium poudre : origine biologique végétale ; caféine anhydre : origine synthétique (hémisynthèse d'une substance végétale) ; paracétamol (DCI) : origine synthétique (synthèse totale) ;*

b) *autres origines du principe actif : animale (huile de foie de morue), minérale (talc), biotechnologique (glucagène) ;*

c) *la gélatine est d'origine animale, elle est obtenue à partir du collagène de l'animal ;*

d) *autre substance utilisée pour l'enveloppe des gélules : la cellulose, son origine est végétale car elle est obtenue à partir du bois.*

2. *Le stéarate de magnésium est utilisé dans cette formule comme excipient.*

a) *Il appartient à la famille des minéraux (famille minérale)*

b) *Définition : un excipient est une substance ou un mélange de substances inactives par elles-mêmes sur la maladie mais qui facilitent la préparation et l'emploi du médicament.*

c) *Rôles de l'excipient : faciliter l'administration des principes actifs, améliorer éventuellement leur efficacité et assurer leur stabilité et leur conservation avec une date de péremption définie.*

d) *Excipients de différentes familles : aérosil (silice hydrophile, origine minérale) ; saccharose (sucre, origine végétale) ; lactose (sucre, origine animale) ; lanoline (cire, origine animale) ; paraffine liquide (hydrocarbure minéral lipophile, origine minérale).*

e) *Excipients à effet notoire : lactose, lanoline.*

3. *Colorants utilisés pour fabriquer ces gélules.*

a) *Il s'agit de l'oxyde de fer jaune, de l'indigotine, de l'oxyde de titane.*

b) *Ces colorants sont inscrits à* La Pharmacopée.

CHAPITRE 1
Généralités

Ces plantes qui nous entourent

Toutes les civilisations, sur tous les continents, ont développé la domestication et la culture des plantes à des fins alimentaires en même temps que la recherche de leurs qualités thérapeutiques.

Toute vie, animale et humaine, dépend du monde végétal. Celle de l'homme plus particulièrement. En effet, si les plantes le nourrissent et le soignent, elles le protègent aussi (vêtements de coton), le réchauffent (bois, mais aussi charbon et pétrole issus de la fossilisation de végétaux), participent à l'agrément de son environnement et, surtout, entretiennent sur la planète une atmosphère respirable grâce à la photosynthèse.

Néanmoins, n'oublions pas les dangers qu'elles peuvent représenter, notamment lorsqu'elles élaborent et contiennent des *substances toxiques*.

Caractères généraux des végétaux

Les végétaux sont des êtres vivants.

Caractéristiques communes à tous les êtres vivants	Caractères fondamentaux propres aux végétaux
• La cellule est la structure de base • Ils sont constitués de matières organiques : glucides, lipides et protides • Ils sont capables d'assurer leur nutrition • La reproduction est sexuée en respectant les règles de l'hérédité	• Présence de substances spécifiques : *chlorophylle* et *cellulose* • Fixation au sol et faible différenciation • Ils sont capables de se reproduire par *multiplication végétative* • La possibilité de croissance est indéfinie grâce aux *méristèmes*

Tab. 1.

Les végétaux les plus primitifs comprennent des individus unicellulaires et dépourvus de véritable noyau ; on les appelle « procaryotes ».

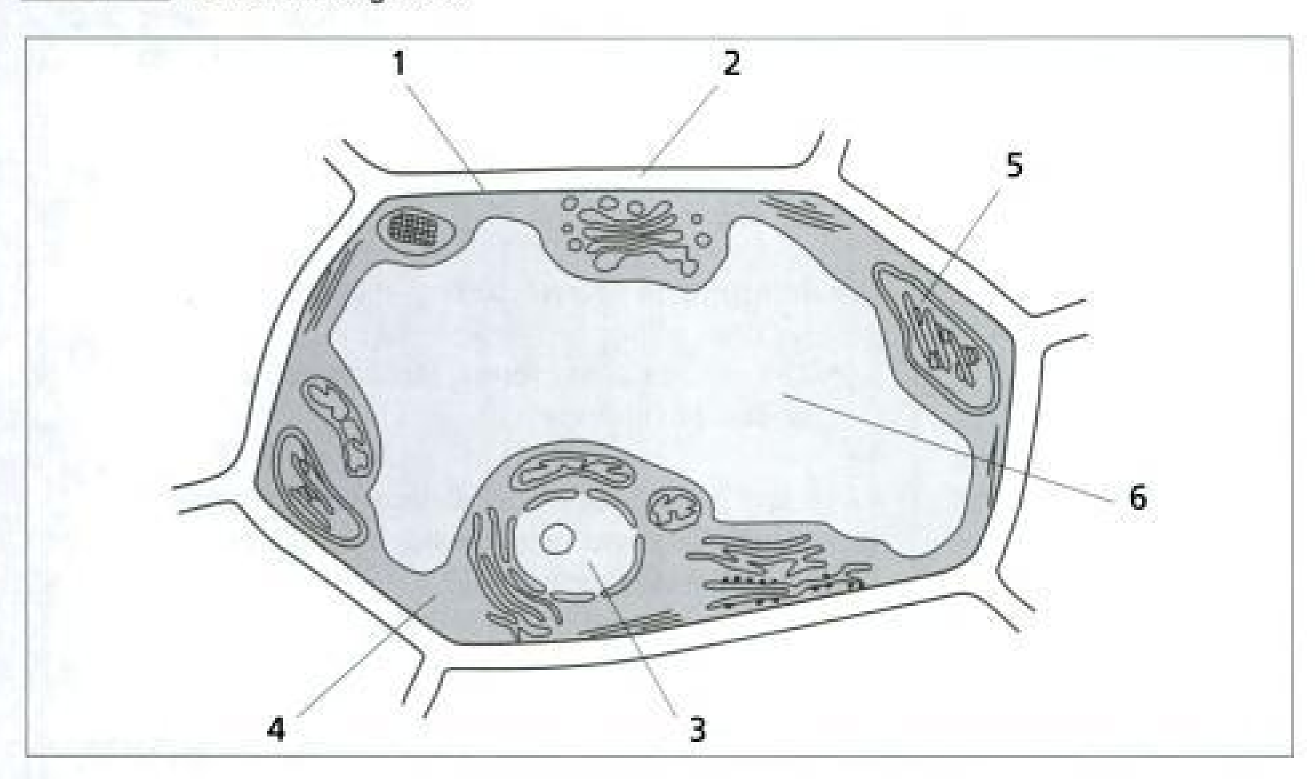
Tous les autres végétaux sont dits « eucaryotes », c'est-à-dire qu'ils possèdent une structure cellulaire complète avec noyau et organites intracytoplasmiques.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

Sur ce schéma muet d'une cellule végétale, replacez les différentes structures.

Fig. 1. **La cellule végétale.**



■ *Réponse*

Cellule végétale. 1. Membrane cytoplasmique. 2. Membrane squelettique (ou cellulosique). 3. Noyau. 4. Cytoplasme. 5. Chloroplaste. 6. Vacuole.

Tissus végétaux

Un tissu est un ensemble de cellules ayant la même structure et le même rôle. Les différents tissus végétaux sont classés en fonction de leur rôle spécifique.

Rôles	Caractéristiques
Les tissus de croissance ou méristèmes • *Méristèmes primaires* localisés à l'extrémité des tiges et des racines dont ils assurent la croissance en longueur • *Méristèmes secondaires* ou *cambiums* assurent la croissance en épaisseur des tiges et des racines	Ce sont des cellules jeunes, indifférenciées et embryonnaires qui se multiplient très activement

Rôles	Caractéristiques
Les tissus de protection • *Épiderme*	• Constitué d'une assise de cellules vivantes et transparentes, il recouvre la surface des feuilles et des tiges jeunes • Sa face externe épaissie constitue la cuticule • Il comporte des ouvertures appelées *stomates* pour permettre les échanges gazeux avec l'extérieur
• *Rhizoderme*	• Situé au niveau de la racine, il est constitué de cellules le plus souvent subérifiées (imprégnées de subérine)
• *Liège* ou *suber*	• Il résulte de l'accroissement en épaisseur des tiges ou des racines • Les cellules sont mortes, leurs parois sont imprégnées de subérine
Les tissus de nutrition ou *parenchymes*	Ils sont constitués de cellules peu différenciées, vivantes, aux vacuoles développées et comportant de nombreux plastes Ils ont un rôle nutritif d'assimilation et de réserve
Les tissus conducteurs	Ils sont constitués de vaisseaux dans lesquels circulent les sèves, la sève brute et la sève élaborée
• *Xylème :* tissu ou vaisseaux ligneux, appelé aussi bois	• Il est constitué de colonnes de cellules mortes aux parois imprégnées de lignine • Il assure le transport de la sève brute ou ascendante depuis les racines jusqu'aux feuilles
• *Phloème :* tissu libérien ou liber	• Il est constitué de longues files de cellules vivantes, dont les cloisons transversales sont perforées de nombreux orifices • Il assure le transport de la sève élaborée ou descendante depuis les feuilles vers tous les organes de la plante
Les tissus de soutien	Ils ont un rôle mécanique et contribuent à la solidité de la plante
• *Collenchyme*	• Il est constitué de cellules allongées, vivantes, aux parois cellulosiques épaissies
• *Sclérenchyme*	• Il est constitué de cellules généralement mortes aux parois épaissies et plus ou moins lignifiées
Les tissus sécréteurs	Ils élaborent et contiennent des substances chimiques issues du métabolisme normal de la plante ; beaucoup sont des matières premières utilisées en pharmacie (hétérosides, alcaloïdes, essences, résines, latex, tanins, etc.)

CHAPITRE 3

Organisation du règne végétal

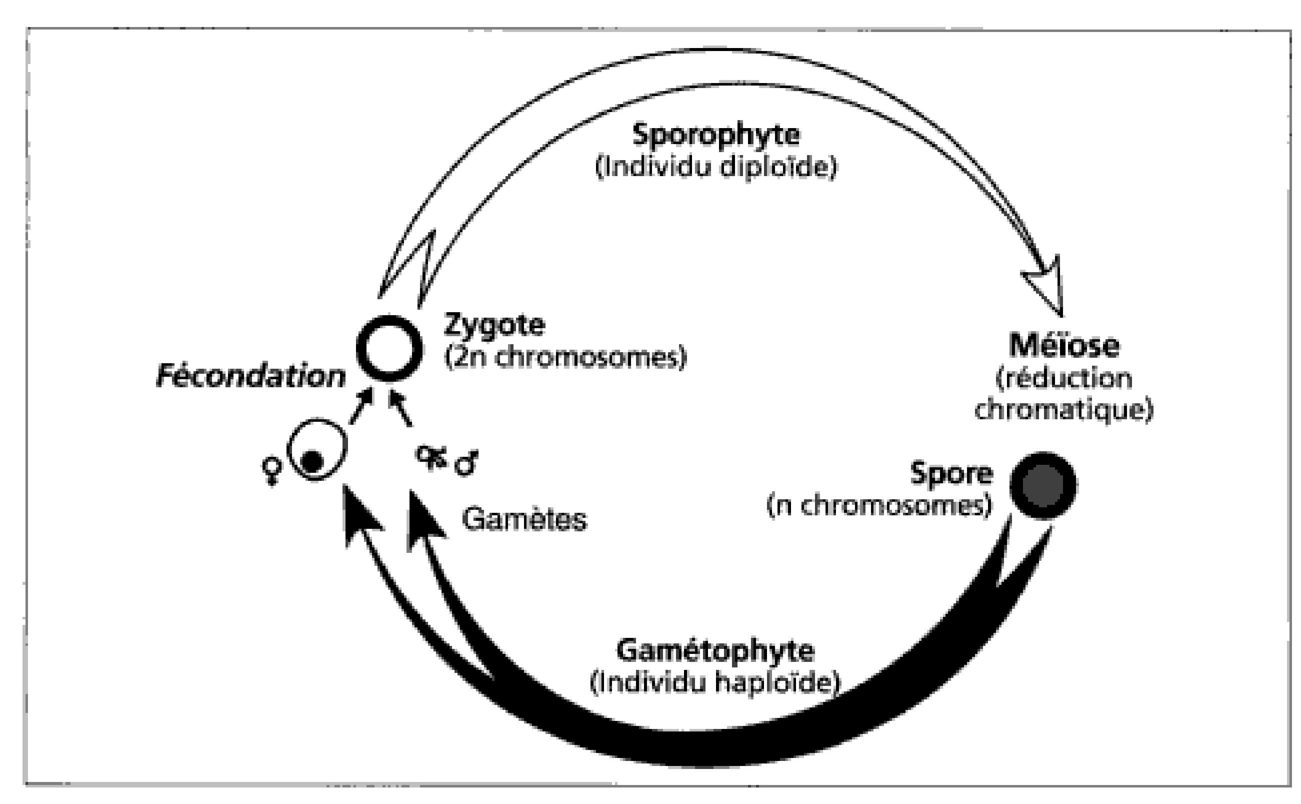
Principaux caractères distinctifs des grands groupes de végétaux

Les végétaux ont été répartis en différents groupes qui tiennent compte de l'évolution de leur organisation depuis les plus primitifs jusqu'aux végétaux dits « supérieurs ».

La distinction entre les grands groupes de végétaux repose sur les caractéristiques de l'appareil végétatif et sur les caractères de la reproduction sexuée et du cycle de développement.

Au cours du cycle vital des eucaryotes, il y a alternance d'un stade haploïde à n chromosomes, c'est le *gamétophyte* se terminant par l'individualisation des gamètes, et d'un stade diploïde à 2n chromosomes, ou *sporophyte*, débutant toujours par la formation d'un œuf pour se terminer par la méiose (c'est la partie de la plante qui forme les spores).

Fig. 2 **Cycle vital d'un végétal eucaryote.**



Grandes divisions du règne végétal

- Les **Thallophytes** n'ont ni racines, ni tiges, ni feuilles ; elles sont constituées d'un thalle.
- Les **Bryophytes** sont dépourvues de racines et de vaisseaux conducteurs, mais elles ont tiges et feuilles.
- Les **Ptéridophytes** possèdent des racines et donc un appareil conducteur différencié, tiges et feuilles, mais pas de fleurs ni de graines.
- Les **Spermaphytes** (ou Phanérogames) sont les plantes à fleurs produisant des graines ; ils ont des racines, des tiges et des feuilles. On les subdivise en :
  - **Gymnospermes** *:* les graines sont nues ;
  - **Angiospermes** *:* les graines sont protégées dans un fruit. On distingue dans ce groupe :
    - les **Monocotylédones** (un seul cotylédon dans la graine) ;
    - les **Dicotylédones** (deux cotylédons dans la graine).

Principes de classification

Nomenclature

▸ Nom des plantes

L'unité de base de la nomenclature est l'espèce qui porte un nom double composé du nom du genre (avec une majuscule) et celui de l'espèce (avec une minuscule). Le nom latin est le seul qui soit universel.

Exemple : Digitalis purpurea (digitale pourpre).

▸ Taxon

C'est un groupe d'organismes identifiés, distincts des autres, et qui a une place dans la classification ; chaque unité de la classification est un taxon.

Systématique

Les taxons sont regroupés selon leurs ressemblances et ainsi classés selon différents niveaux :

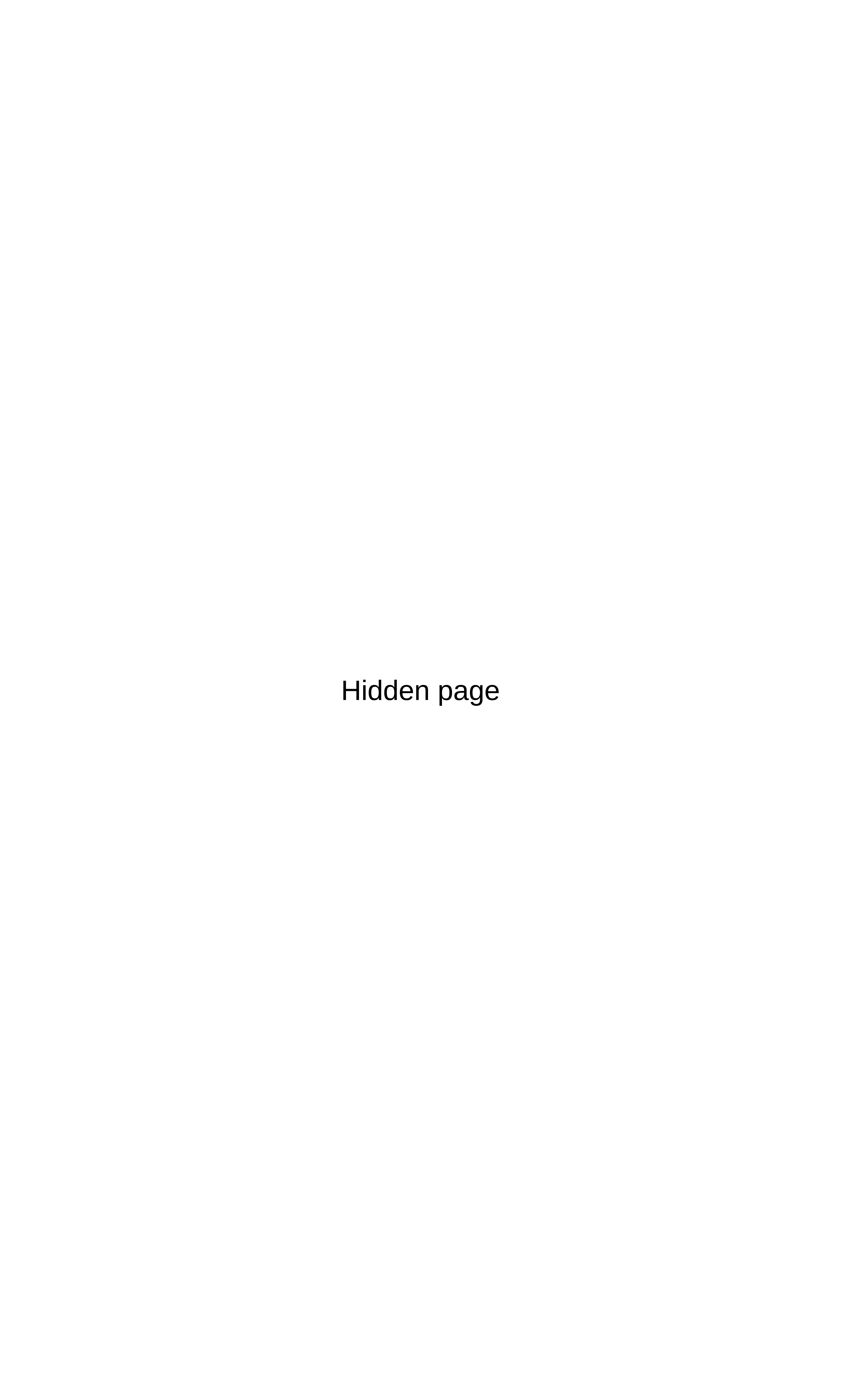
- un *genre* regroupe les *espèces* ayant des caractères voisins ;
- les genres sont à leur tour regroupés en *familles ;*
- puis les familles en *ordres ;*
- les ordres en *classes ;*
- les classes appartiennent à un *sous-embranchement*, lequel est une subdivision d'un *embranchement*.

La position systématique d'une plante est un accès rapide à la connaissance de ses principales caractéristiques.

Si on a pu répertorier environ 350 000 espèces, toutes trouvent une place dans les quatre embranchements que sont les Thallophytes, les Bryophytes, les Ptéridophytes et les Spermaphytes.

Exemple avec *Papaver somniferum* (pavot somnifère) :

Genre Espèces
Famille : Papavéracées.
Ordre : Pariétales.
Classe : Dicotylédones.
Sous-embranchement : Angiospermes.
Embranchement : Spermaphytes.


Hidden page

CHAPITRE 4

Principaux groupes de végétaux

Mycophytes

Les Mycophytes également dénommés « champignons » occupent une place particulière dans le monde vivant. Du fait de l'absence de chlorophylle et de tout autre pigment permettant la photosynthèse, ils sont hétérotrophes et se nourrissent et vivent de matières organiques élaborées par d'autres êtres vivants.

Différents modes de vie

- **Le *saprophytisme* : le saprophyte se nourrit de substances organiques inertes et participe ainsi à la décomposition des déchets organiques et des cadavres animaux et végétaux.**
- **Le *parasitisme* : le parasite prélève chez un hôte vivant les substances organiques dont il a besoin. Il nuit à cet hôte qu'il rend malade ou tue. C'est ainsi que des champignons peuvent provoquer des mycoses chez les animaux ou des maladies cryptogamiques chez les végétaux.**
- **La *symbiose* : le symbiote s'associe à un hôte vivant avec lequel il vit en synergie. L'association peut se faire avec des algues pour former des lichens ou avec les racines de végétaux supérieurs et constituer des mycorhizes.**

Appareil végétatif

Il est constitué de cellules allongées qui s'associent en files pour former des filaments ou *hyphes*, plus ou moins enchevêtrés, dont l'ensemble constitue le *mycélium*. La survie du champignon est liée à la présence de ce mycélium. Le mycélium est souterrain et invisible (il se développe horizontalement, sous la surface du sol, à faible profondeur, cependant) et est capable de supporter des périodes de vie ralentie très longues sans subir de dommages.

Reproduction

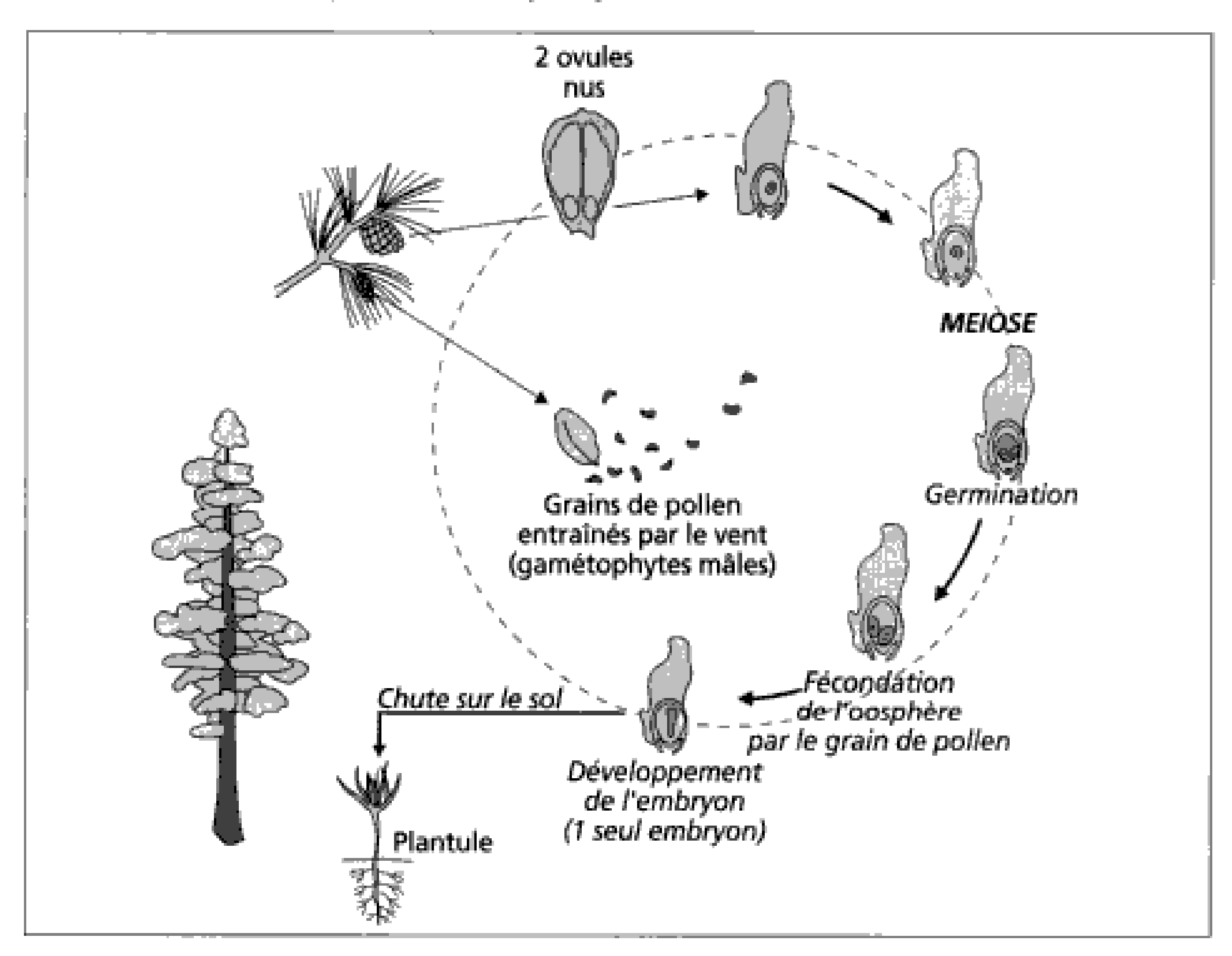
Certains filaments peuvent se grouper pour former des corps reproducteurs, sexués ou non. Ce que nous appelons couramment « champignon » est en fait une « fructification » du mycélium qui apparaît au-dessus du niveau du sol, sous certaines conditions, et qui constitue l'appareil reproducteur ou *carpophore*.

La reproduction s'effectue par *spores*, selon un cycle végétatif complexe, et selon deux modes possibles, asexué ou sexué.

tube pollinique qui pénètre dans l'ovule. L'extrémité du tube s'ouvre, l'un des gamètes féconde l'oosphère tandis que l'autre dégénère.

L'embryon se développe (on distingue racine, bourgeon terminal, premières feuilles ou cotylédons), puis sa croissance s'arrête, il entre à l'état de vie ralentie, tandis que les parties superficielles, ou téguments, forment une enveloppe protectrice. Il est devenu graine, capable de se détacher de la plante mère, puis, après un certain temps de repos, de germer pour reproduire la plante feuillée.

Fig. 7. **Cycle de reproduction du pin sylvestre.**



Angiospermes

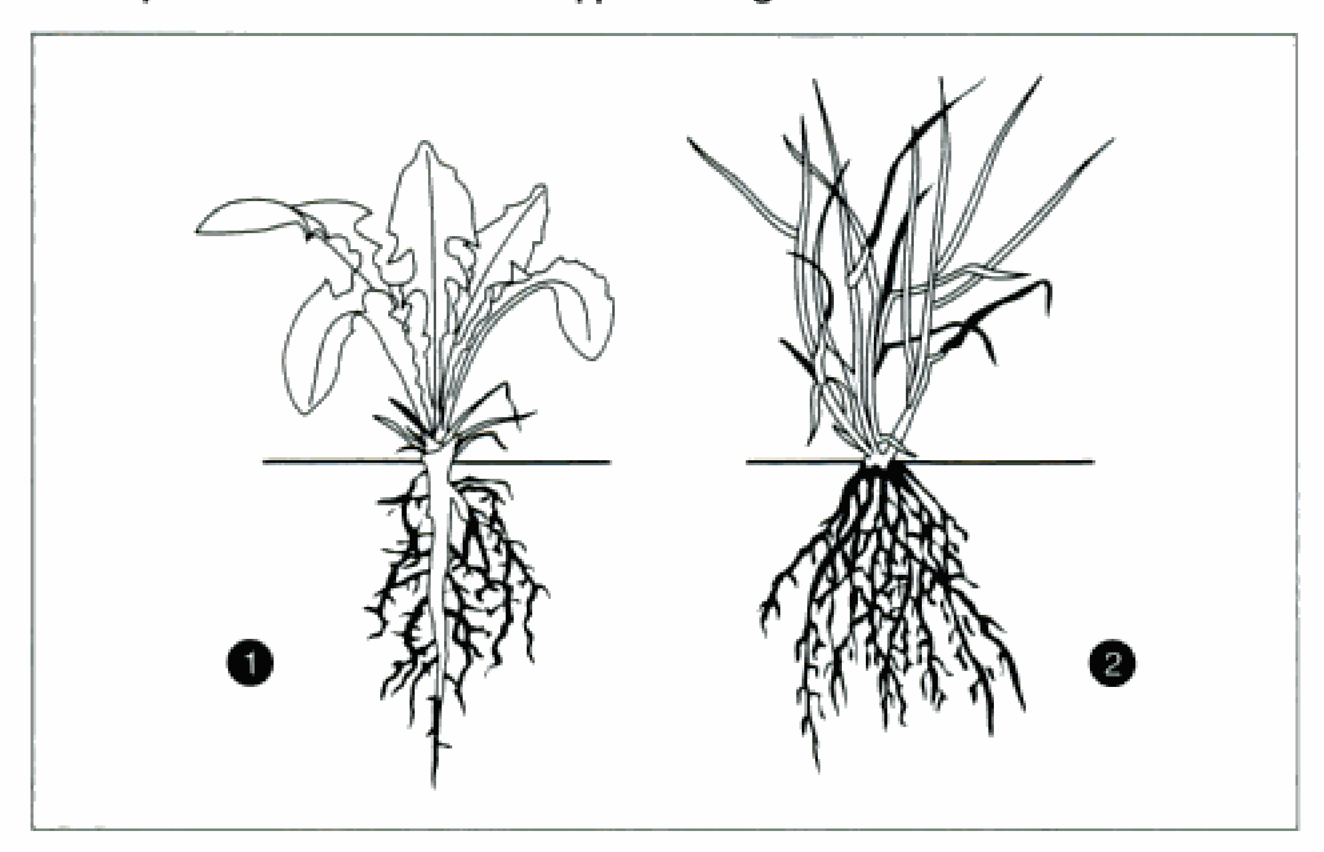
Appareil végétatif

Permettant la nutrition du végétal, il est constitué de racines et de tiges feuillées issues de la germination d'une graine.

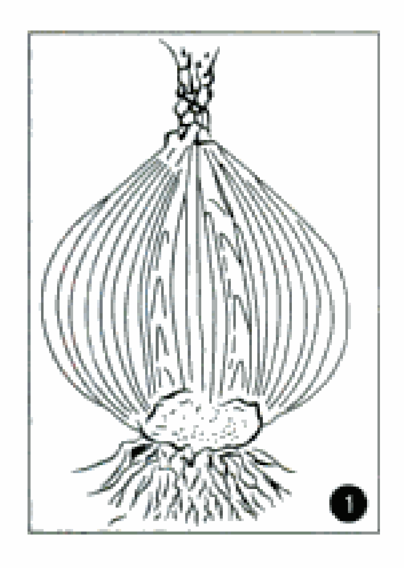
▸ Racine et tige

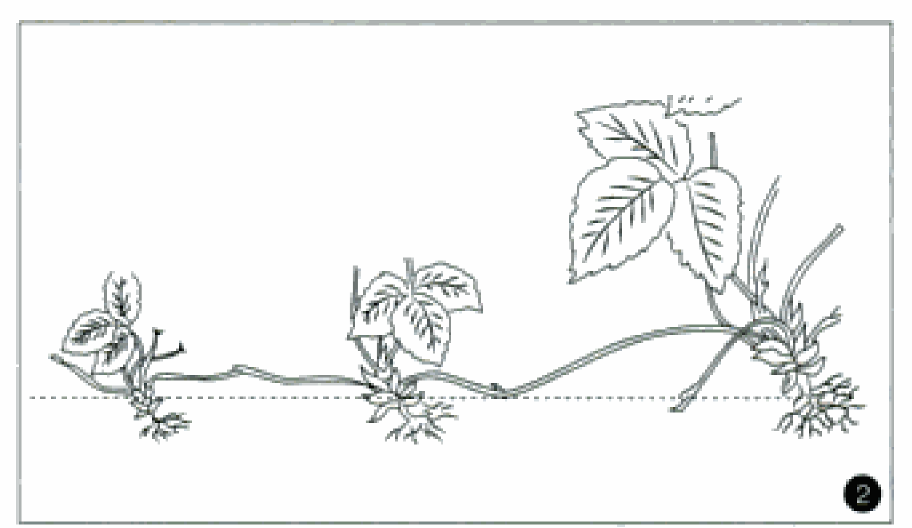
La *racine :* organe souterrain, elle maintient solidement la plante dans le sol et y puise eau et sels minéraux qui constituent la sève brute ascendante.
La *tige :* dans le prolongement de la racine, elle soutient les structures aériennes, feuilles et fleurs, et assure le transport des sèves brute et élaborée.

10. À quelle sorte de racines se rapporte la figure ci-dessous ?



11. À quelle sorte de tiges se rapportent les figures ci-dessous ?





■ *Réponses*

8. *Rhizoderme pour la racine et épiderme pour la tige.*

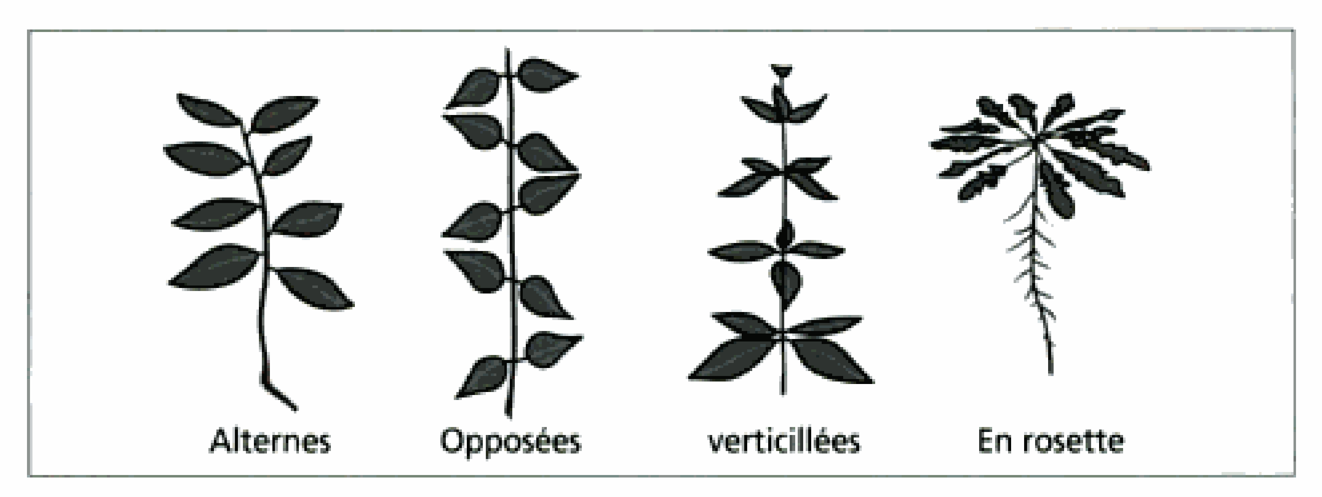
9. *Légendes. Figure 8 : 1. collet ; 2. racine principale ; 3. racine secondaire ; 4. poils absorbants ; 5. coiffe. Figure 9 : 1. bourgeon apical ; 2. bourgeon axillaire ; 3. tige dressée ; 4. nœud ; 5. entre-nœud.*

10. *Racines : 1. pivotante ; 2. fasciculée.*

11. *Tiges : 1. bulbe ; 2. tige rampante ou stolon.*

- *Feuilles verticillées :* elles sont insérées par deux, trois ou plus au niveau d'un même nœud. *Exemple :* la garance.
- *Feuilles en rosette :* si la croissance d'une tige est réduite, les feuilles paraissent toutes insérées au même niveau et au ras du sol. *Exemple :* la primevère.

Fig. 10. **Différentes sortes de feuilles selon la phyllotaxie.**



▹ ***Structure histologique***

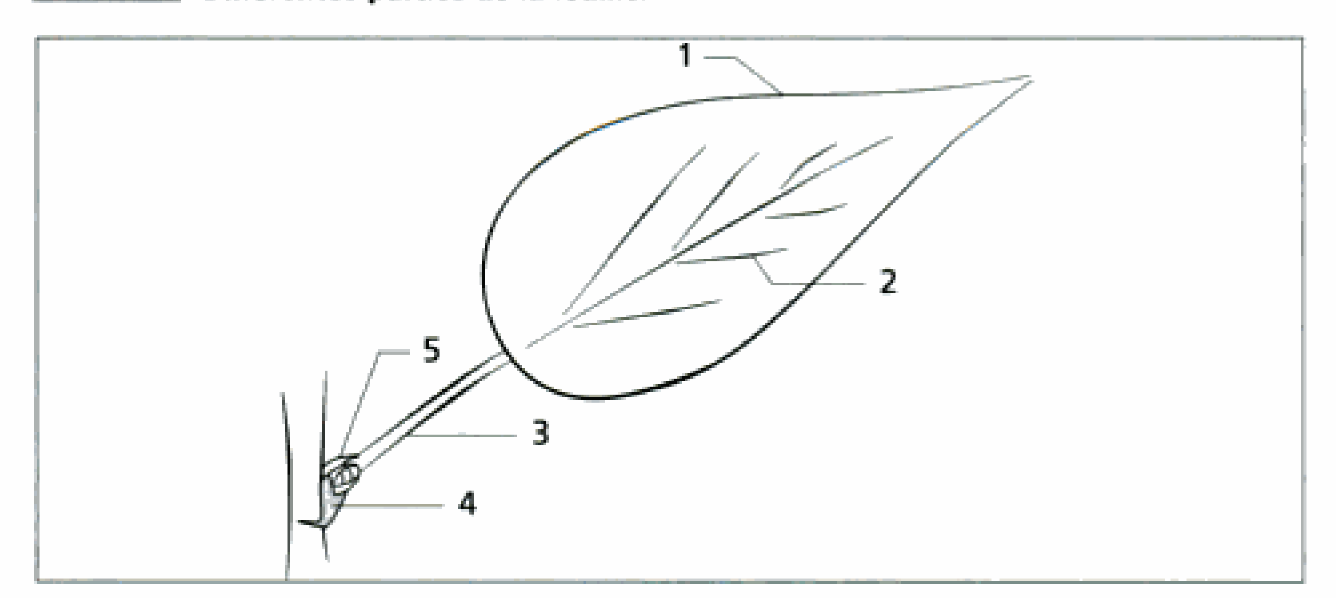
- Les deux faces d'une feuille sont recouvertes d'un *épiderme* riche en stomates, en particulier l'épiderme inférieur.
- Entre les deux épidermes, le parenchyme foliaire ou *mésophylle* se compose généralement de deux sortes de tissu : le *parenchyme palissadique*, vers la face supérieure, constitué de cellules allongées riches en chloroplastes, et le *parenchyme lacuneux*, vers la face inférieure, formé de cellules aux contours irréguliers et séparées par de larges méats.
- Les *nervures* sont constituées de faisceaux libéro-ligneux et font souvent saillie à la surface inférieure de la feuille.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

12. Proposez des légendes pour la figure ci-dessous.

Fig. 11. **Différentes parties de la feuille.**



▹ ***Morphologie***

Une fleur complète et régulière est constituée de différentes sortes de pièces florales verticillées, c'est-à-dire disposées en couronnes concentriques autour d'un axe commun, le *pédoncule*, dont l'extrémité élargie forme le *réceptacle*. À la base du pédoncule se trouve une petite feuille différente des autres, la *bractée*. S'il n'y a pas de pédoncule, la fleur est sessile.

Le *périanthe*, partie stérile de la fleur, est formé de deux verticilles : le calice et la corolle :

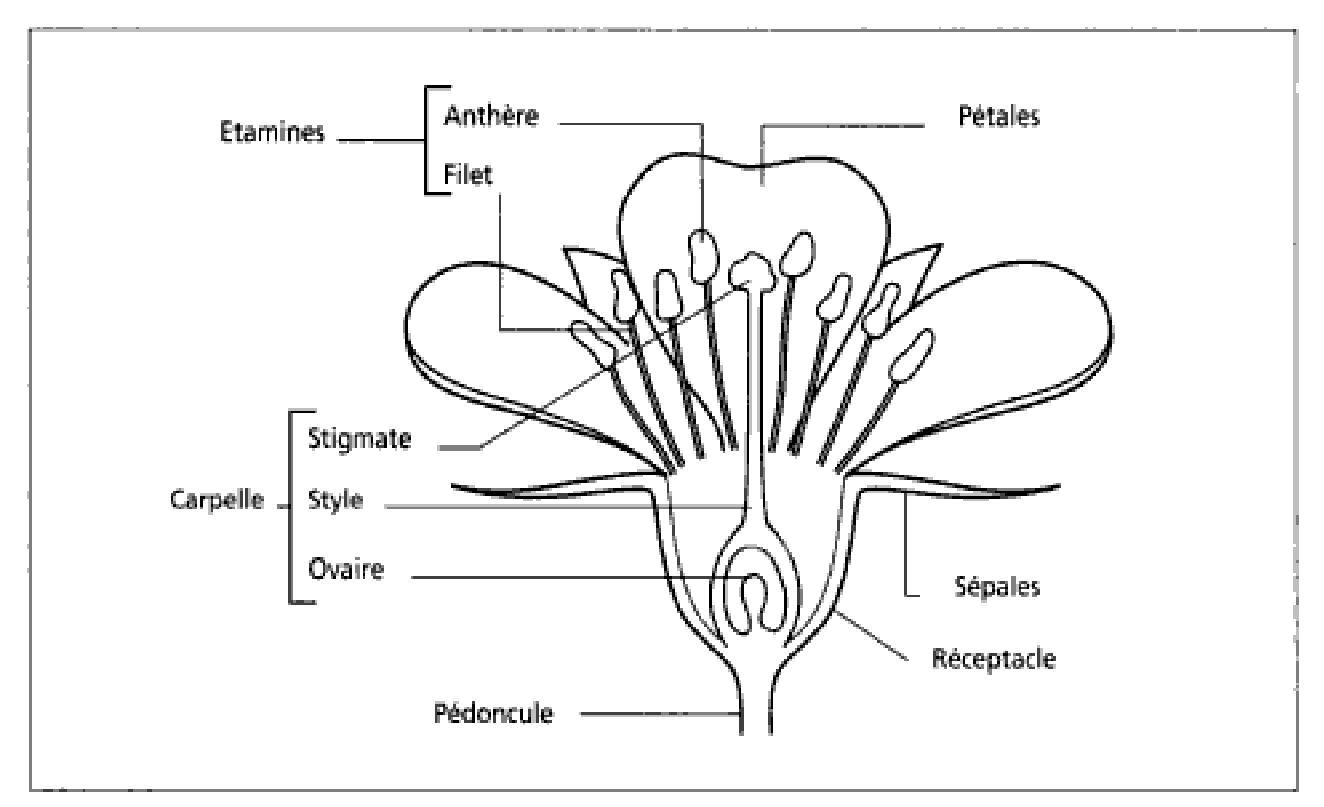
- le *calice* est constitué de *sépales*, généralement verts, qui protègent la fleur en bouton ;
- la *corolle* est constituée de *pétales*, souvent colorés et parfumés, qui attirent les insectes, de même que les *nectaires*, sorte de renflement glandulaire sécrétant le nectar.

L'*androcée*, appareil reproducteur mâle, est constitué d'*étamines* ou organes mâles ; chaque étamine comporte deux parties : le *filet*, qui la rattache au réceptacle, et l'extrémité ou *anthère*. Lorsque les étamines sont mûres, les anthères s'ouvrent et libèrent le pollen.

Le *gynécée* ou *pistil* est l'appareil reproducteur femelle ; il est composé de *carpelles*, organes femelles ; chaque carpelle comporte une cavité close, l'*ovaire*, surmontée du *style* se terminant en une sorte de plateau, le *stigmate*.

Après la fécondation, le gynécée subit des modifications importantes : les carpelles deviennent fruits et les ovules contenus dans l'ovaire deviennent graines.


Fig. 13 **Fleur en coupe.**



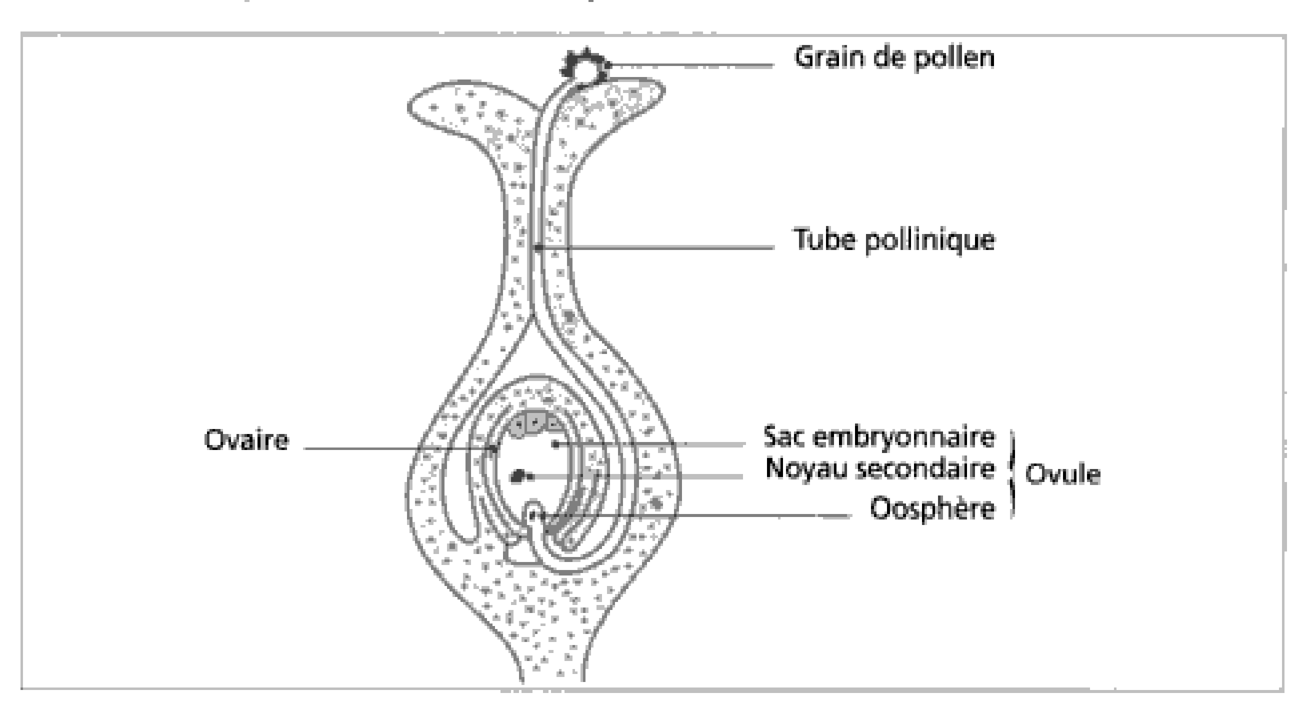
▸ Fécondation

Ou fusion des noyaux des gamètes mâle et femelle pour donner un œuf ou zygote. Chaque grain de pollen donne naissance à deux gamètes mâles ou *anthérozoïdes* et l'ovule mûr renferme le sac embryonnaire dans lequel se différencie l'*oosphère* ou gamète femelle.

Les grains de pollen sont transportés depuis les étamines jusqu'aux stigmates, c'est la *pollinisation*.

Les stigmates des fleurs retiennent mécaniquement les grains de pollen qui, chacun, émettent un *tube pollinique* qui s'enfonce dans le style, gagne la cavité ovarienne permettant ainsi aux noyaux des deux gamètes mâles d'atteindre l'ovule. L'un s'unit à l'oosphère pour donner l'œuf, point de départ de l'embryon, tandis que le deuxième s'unit au noyau secondaire du sac embryonnaire pour constituer la cellule mère de l'albumen destiné à nourrir l'embryon. On parle de « double fécondation ».


Fig. 15. **Coupe transversale d'un carpelle.**



▸ Graine

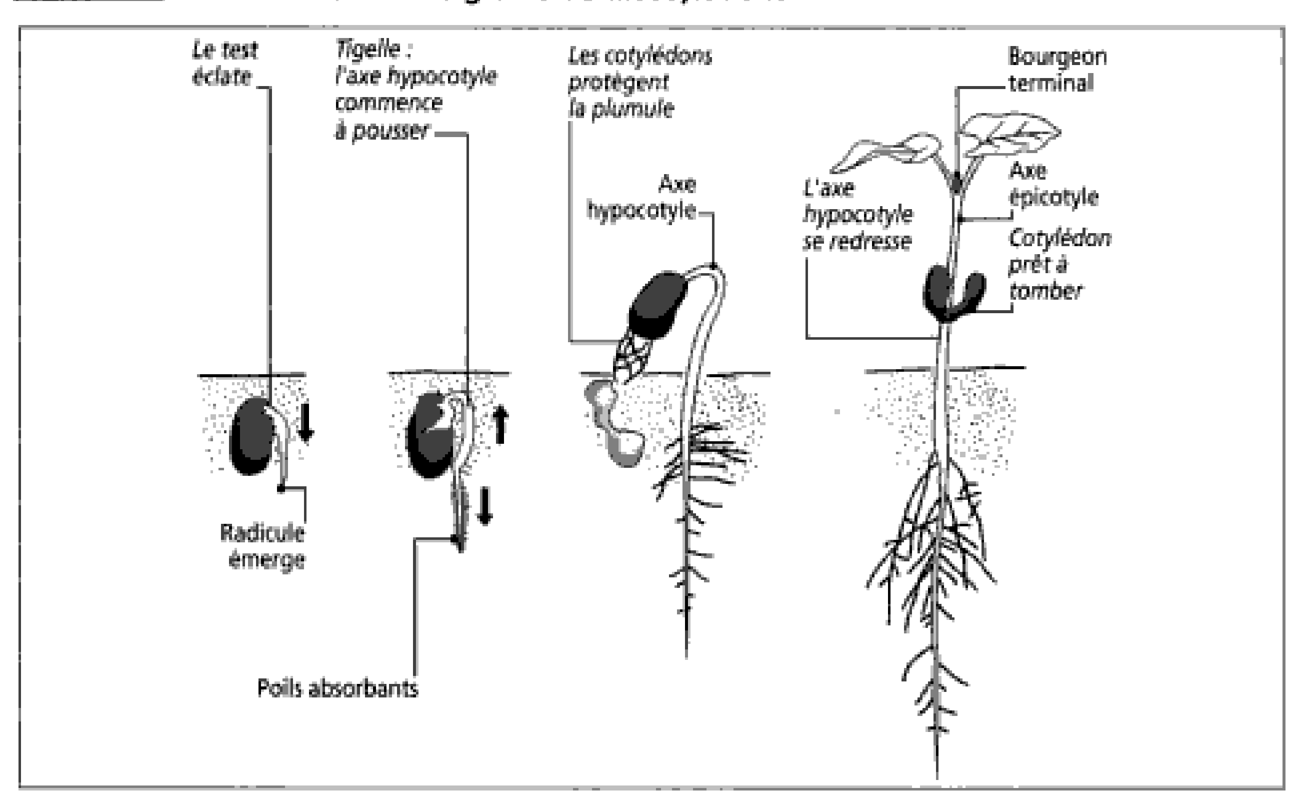
Elle est le résultat de la fécondation. La division très active de la cellule œuf donne un *embryon* qui comporte toutes les ébauches des futurs organes de la plante : *radicule*, *tigelle*, *gemmule*, sorte de bourgeon abritant l'ébauche des premières feuilles, et le ou les *cotylédons* renfermant des réserves nutritives.

▸ Germination

Elle a lieu quand les conditions physiologiques d'humidité et de température sont réalisées. L'embryon se développe en utilisant les réserves nutritives contenues dans la graine : la radicule apparaît tout d'abord et s'enfonce verticalement dans le sol, puis la tigelle se développe et sort de terre en entraînant les cotylédons. Les cotylédons s'épanouissent en libérant la gemmule qui se développe pour donner la tige feuillée.

Quand la gemmule est devenue une jeune tige portant des feuilles, la radicule s'est développée et ramifiée et, grâce aux poils absorbants, elle puise dans le sol eau et sels minéraux tandis que les feuilles sont devenues capables d'assurer la photosynthèse. La jeune plantule est désormais autonome et autotrophe.

Fig. 16. **Germination d'une graine de dicotylédone.**

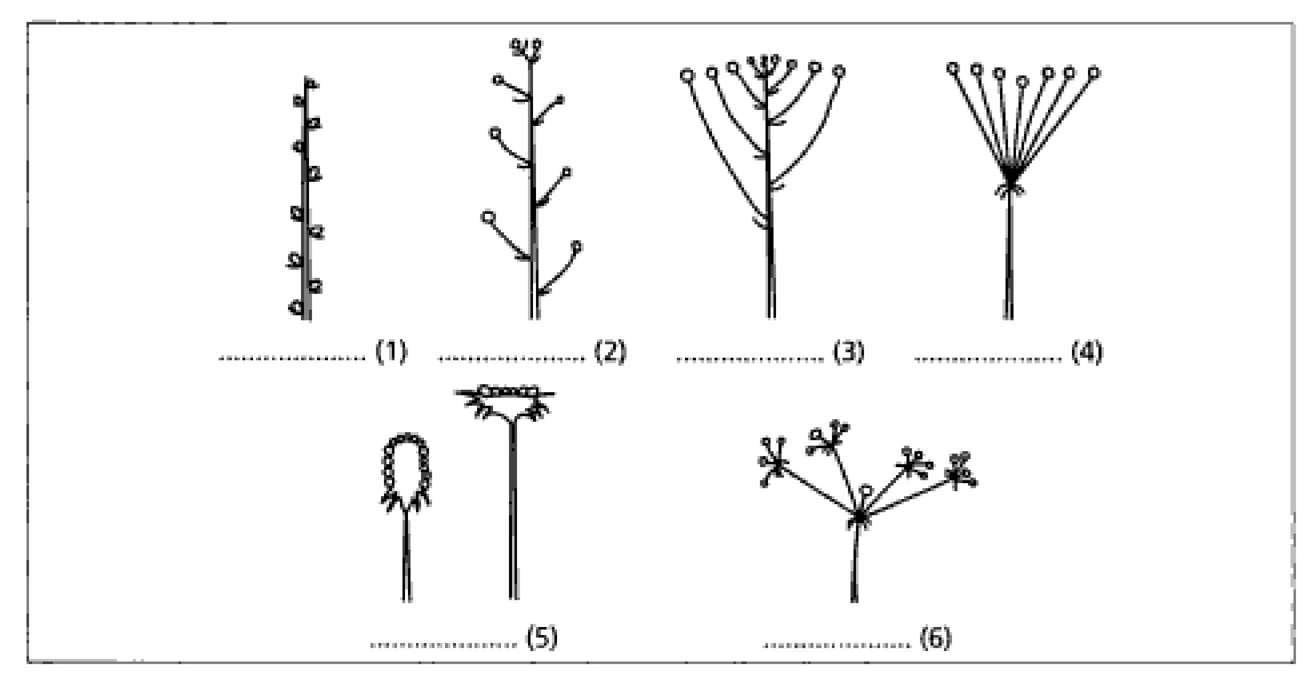


APPLICATIONS PRATIQUES

■ Questions

14. Classez les mots ci-après selon leur appartenance ou non à l'organe mâle ou à l'organe femelle de la fleur : pistil, pétale, stigmate, étamine, bractée, carpelle, réceptacle, périanthe, filet, style, anthère, sépale, androcée, corolle, ovaire, pédoncule.
15. Écrivez la formule florale correspondant au diagramme représenté dans le tableau 6 et précisez de quel type de fleur il s'agit.
16. Les Monocotylédones ont des fleurs de type 3 : donnez leur formule florale.
17. À quel type d'inflorescences correspondent les schémas de la figure ci-dessous ?

Fig. 17. **Différentes sortes d'inflorescences.**



dans de petites structures cellulaires, les .... particulièrement abondants dans le parenchyme des feuilles. Capables de fabriquer leur propre matière (organique et donc carbonée) à partir de substances uniquement ...., les végétaux chlorophylliens sont qualifiés ....

24. **Comparez la sève brute et la sève élaborée.**

■ *Réponses*

22. *Tableau complété.*

	Photosynthèse	Respiration
Échanges gazeux	↓ CO_2 ↑ O_2	↓ O_2 ↑ CO_2
But	Élaboration de glucose	Synthèse ATP par combustion de glucose
Où	Parties chlorophylliennes, dans les chloroplastes	Dans toute la plante (mitochondries)
Quand	Le jour uniquement (lumière)	Tout le temps

23. *Texte complété. La synthèse de matière organique par le végétal nécessite la présence d'***eau** *et de* **dioxyde de carbone** *et n'intervient qu'en présence de lumière. C'est la* **photosynthèse**. *Seuls les organismes chlorophylliens réalisent un tel processus. La* **chlorophylle** *est localisée dans de petites structures cellulaires, les* **chloroplastes** *particulièrement abondants dans le parenchyme des feuilles. Capables de fabriquer leur propre matière (organique et donc carbonée) à partir de substances uniquement* **minérales**, *les végétaux chlorophylliens sont qualifiés d'***autotrophes**.

24. *Sève brute : sa circulation est ascendante, dans les vaisseaux de xylème. Elle est composée d'eau et de sels minéraux. Sève élaborée : sa circulation est descendante, dans les vaisseaux de phloème. Elle est composée d'eau et de substances organiques.*

EXERCICES DE SYNTHÈSE

■ *Questions*

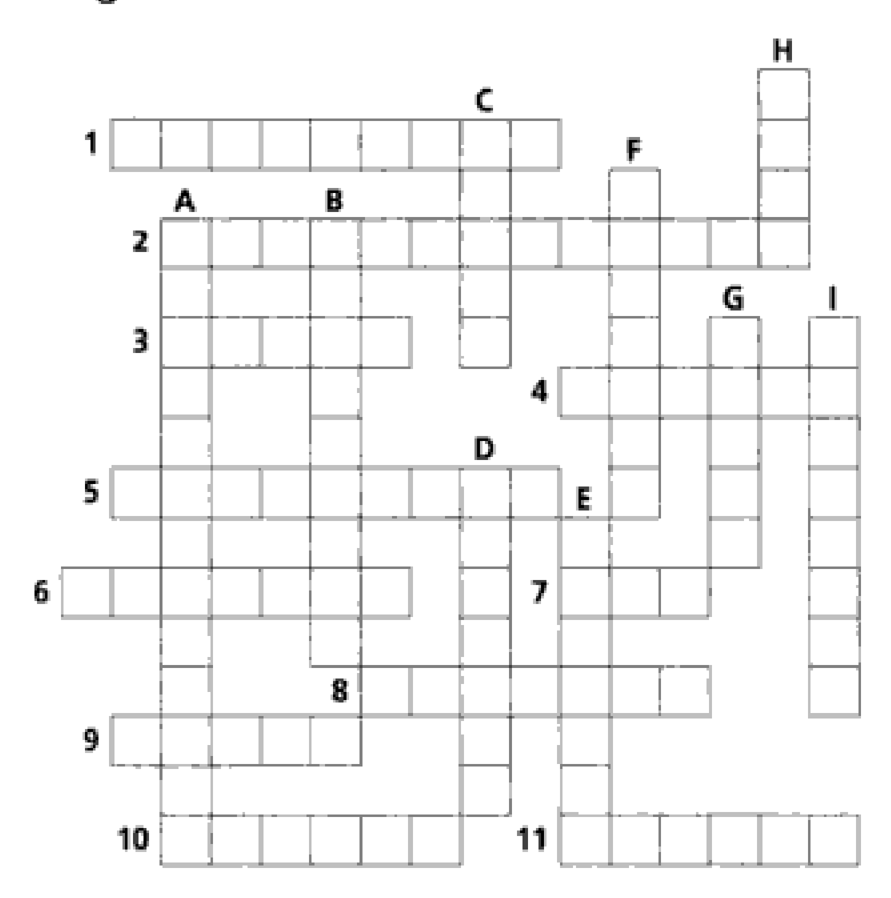
25. **Retrouvez l'organe ou la partie de la plante correspondant à chaque terme suivant :**

a) coiffe ;
b) bourgeon ;
c) bulbe ;
d) pétiole ;
e) limbe ;
f) étamine ;
g) carpelle ;
h) cotylédon ;
i) anthère ;
j) nœud.

26. Vrai ou faux ?

a) La cellule végétale est protégée par une double paroi.
b) Il existe chez les végétaux des tissus constitués de cellules mortes.
c) La chlorophylle sert à capter l'énergie lumineuse nécessaire à la photosynthèse.
d) La photosynthèse consomme du dioxygène prélevé dans le milieu.
e) La photosynthèse utilise l'énergie lumineuse pour fabriquer des molécules organiques à partir de molécules minérales prélevées dans le milieu.
f) Les nervures des feuilles sont constituées de faisceaux libéro-ligneux.
g) Les végétaux chlorophylliens son autotrophes.
h) L'absorption racinaire permet l'approvisionnement de la plante en substances organiques.
i) La sève élaborée est une solution sucrée issue de la photosynthèse.
j) La sève brute circule dans les tubes criblés du liber.
k) La transpiration se traduit par l'émission de vapeur d'eau dans l'atmosphère.
l) Les végétaux chlorophylliens rejettent du dioxyde de carbone dans l'atmosphère.
m) Le rhizome est une tige.
n) Les réserves contenues dans les graines ou semences servent uniquement à la survie pendant l'hiver.
o) Les fruits existent chez tous les Spermaphytes.

27. Complétez la grille de mots croisés ci-dessous.



Mots horizontaux :

1) Composant chimique glucidique formant la seconde membrane des cellules végérales.
2) Réaction chimique végétale permettant d'élaborer des substances organiques grâce à la lumière solaire.
3) Partie aplatie de la feuille.
4) Zone située entre la tige et les racines.
5) Couche interne du fruit en contact avec la ou les graines.
6) Se dit d'une feuille ou d'une fleur directement rattachée à la tige.
7) Type d'inflorescence rencontrée chez le blé ou le maïs.

8) Zone d'échanges gazeux située à la face inférieure d'une feuille.
9) Partie allongée de l'étamine.
10) Mélange sucré produits par les fleurs pour attirer les insectes.
11) Élement constitutif du calice.

Mots verticaux :

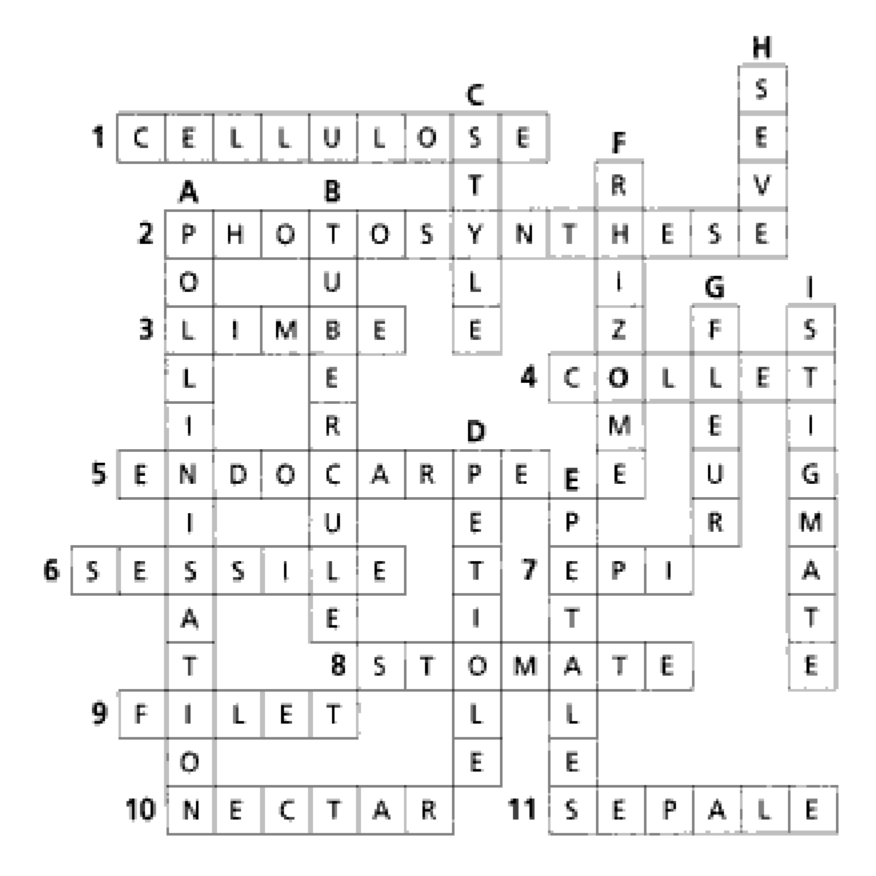
A) Transport du pollen jusqu'au pistil.
B) Tige souterraine tubéreuse.
C) Partie allongée de l'organe reproducteur femelle.
D) Partie reliant la feuille à la tige.
E) Éléments constitutifs de la corolle.
F) Tige rampante souterraine.
G) Appareil reproducteur des végétaux supérieurs.
H) Liquide transportant les éléments nutritifs à travers le végétal.
I) Partie supérieure de l'organe reproducteur femelle où se dépose le pollen.

■ *Réponses*

25. *Organe ou partie de plante : a) racine ; b) tige ; c) tige ; d) feuille ; e) feuille ; f) androcée (fleur) ; g) gynécée ou pistil (fleur) ; h) graine ; i) étamine ; j) tige.*

26. *Vrai ou faux. a) Vrai. b) Vrai. c) Vrai. d) Faux. e) Vrai. f). Vrai. g) Vrai. h) Faux. i) Vrai. j) Faux. k) Vrai. l) Vrai. m) Vrai. n) Faux. o) Faux.*

27. *Mots croisés.*



CHAPITRE 1

Définition et comparaisons avec pharmacognosie, homéopathie et botanique

Définition

On appelle « phytothérapie » la thérapeutique par les plantes (du grec *phyto*, plante, et *therapeia*, soin). C'est donc une thérapeutique qui utilise les plantes ou formes galéniques dérivées de plantes excluant les principes d'extraction *purs isolés* des plantes.

Comparaisons

Pharmacognosie

La *pharmacognosie* est l'étude des principes actifs isolés de plantes à marge thérapeutique plutôt étroite alors que la phytothérapie correspond au traitement par les plantes (contenant de très nombreux principes actifs) à marge thérapeutique plutôt large.

Ainsi, en phytothérapie, de nombreuses formes galéniques peuvent être utilisées : tisanes (infusés, décoctés, etc.), poudres, extraits secs (nébulisats, lyophilisats, etc.), extraits liquides, etc.

La phytothérapie utilise aussi deux formes galéniques fabriquées par les laboratoires d'homéopathie : les teintures mères homéopathiques et les dilutions de jeunes pousses (gemmothérapie).

Homéopathie

L'*homéopathie* utilise aussi des plantes. Contrairement à la phytothérapie qui les emploie à l'état pondéral, l'homéopathie les utilise à dose infinitésimale.

Cependant, phytothérapie et homéopathie peuvent être des médecines préventives et globales, tenant compte des individus, de leur terrain, de leur réceptivité aux maladies, de leur constitution, de leur diathèse, etc.

> *Remarque :* **afin d'obtenir une concentration finale précise, il est recommandé de peser les plantes (ex. : 50 g dans 1 litre d'eau correspondent à une concentration de 5 %).**

Poudres ou formes obtenues par pulvérisation

Après élimination de corps étrangers et parties inertes (mondage), les drogues sèches sont réduites en poudre au moyen de moulins, broyeurs, concasseurs, etc. Le produit de broyage est ensuite tamisé. Certaines poudres sont titrées en principes actifs.

> *Remarque :* **il faut conserver ces formes dans des bocaux bien fermés et à l'abri de la lumière.**

Pour augmenter l'intégrité maximale des principes actifs, certains laboratoires effectuent le broyage à basse température (azote liquide à -196 °C), c'est le *cryobroyage*. Il évite l'élévation de température due au broyage et permet donc de protéger les principes actifs thermolabiles et d'augmenter la ténuité de la poudre.

Formes obtenues par l'action dissolvante de l'alcool

▸ Teintures

Les *teintures* sont des préparations alcooliques résultant d'un traitement extractif exercé par l'alcool éthylique sur les *drogues sèches*.

Elles sont préparées par macération (drogue et solvant à froid) ou par lixiviation (passage plus ou moins rapide du solvant froid ou chaud à travers la poudre végétale).

Les teintures correspondent au cinquième de leur poids de drogue sèche (sauf les teintures héroïques qui sont au dixième de leur poids).

▸ Teintures mères homéopathiques

À la place des teintures, on utilise plutôt aujourd'hui les *teintures mères homéopathiques* préparées à partir de *drogues fraîches* par macération dix jours minimum (selon *La Pharmacopée européenne*) dans de l'éthanol de titre différent selon les plantes (45 à 65° en général).

Elles correspondent au dixième de leur poids de plante sèche (il faut donc tenir compte du degré de déshydratation de la plante).

▸ Alcoolatures

Ce sont des préparations résultant de l'épuisement par l'alcool des *drogues fraîches*. Les proportions employées sont à parties égales en poids de plantes fraîches et d'alcool à titre élevé.

Les plantes fraîches contusées sont mises à macérer pendant huit jours avec l'alcool dans un récipient clos. On passe avec expression et on filtre. Les alcoolatures sont moins utilisées.

▸ Suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF)

Ce sont des cryobroyats composés de la *drogue fraîche* en suspension dans une solution hydroalcoolique. Les suspensions sont obtenues à partir de la totalité de la drogue

Extraits fluides

Ils correspondent toujours à leur *propre poids* de plantes sèches en poudre.

Teintures mères homéopathiques

Elles sont préparées au dixième. Il faudra donc une quantité de plantes fraîches correspondant à un gramme de plante sèche pour obtenir dix grammes de teinture homéopathique.

Teintures allopathiques

Les teintures allopathiques non héroïques sont préparées au cinquième alors que les teintures héroïques sont préparées au dixième. Elles sont très peu utilisées en phytothérapie.

Macérats glycérinés

Ils sont préparés au *vingtième*. Étant pour la plupart à la 1 DH (première décimale), on peut parler d'une préparation au 1/200e. Pourtant, les résultats thérapeutiques sont remarquables malgré la quantité de principes actifs (la gemmothérapie est le mode traitement utilisant ces macérats glycérinés).

Suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF)

Elles contiennent sensiblement 35 % de *plantes fraîches*, soit une correspondance de 4 à 7 % de la plante sèche, ce qui est proche, avant leur dilution, des macérats glycérinés.

> *Remarque :* **une plante fraîche contient de 75 à 90 % d'eau alors qu'une plante sèche n'en contient plus que 10 à 15 %.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

2. **Quelle différence existe-t-il entre des gélules de poudre cryobroyée et des gélules d'extrait sec ?**
3. **La gemmothérapie.**
   a) Qu'est-ce que la gemmothérapie ?
   b) Quelle est la concentration des formes galéniques utilisées par rapport à la poudre ?
   c) Donnez un exemple officinal en précisant son action physiologique et ses applications au comptoir.

Réponses

2. *Différences entre gélules.*
   - *Le cryobroyat utilise la plante sèche totale broyée à basse température. Il contient donc la plupart des principes actifs.*

Forme galénique	Mode d'obtention	Avantages, inconvénients
Extrait sec	• Nébulisation : *dispersion de l'extrait* en un brouillard de fines gouttelettes – toutes au sein d'un contact d'air chaud qui les transforme en poudre fine hygroscopique, sublimation de la glace obtenue • Lyophilisation : *congélation* puis sublimation de la glace obtenue	Concentration de certains PA mais, étant donné l'hygroscopicité, adjonction de maltodextrine Bonne biodisponibilité Coût élevé
Extraits liquides • Teinture •	Solvant : eau + alcool Selon degré d'évaporation du solvant : • extraits fluides extraits mous	
• Extrait HAG (hydro-alcoolo-glycériné) glycériné	Solvant : eau + alcool + glycérol (20°)	Usage interne et usage externe Conservation : trois ans
• Extrait HG (hydroglycolique)	Solvant : eau + propylène glycol	Uniquement pour usage externe Bonne concentration
Teinture mère homéopathique	Solvant : eau + alcool Macération de drogues fraîches dans l'alcool de titre fort suivie d'une expression	Concentration : 1/10 de plante sèche Peu coûteux Facile à mélanger Remboursées si prescrites séparément
Macérat glycériné	Résultant de l'action dissolvante du mélange eau + alcool + glycérine sur tissus végétaux frais en voie de croissance	Faible concentration : 1/20 de plante sèche au 1/10 ou 10 % ou 1 DH mais bons retours thérapeutiques Remboursés si prescrites séparément
Huile essentielle	Substance volatile et aromatique extraite par entraînement à la vapeur d'eau ou par expression	Très concentrées À utiliser avec prudence
Huile végétale	Première pression à froid des graines : acides gras et triglycérides polyinsaturés	Fragiles, oxydables

Tab. 1. **Récapitulatif des principales formes galéniques.**

CHAPITRE 3

Marché de la phytothérapie

Plantes hors monopole pharmaceutique

Certaines plantes ne dépendent plus du monopole pharmaceutique.

- En 1960, le décret du 4 juillet libéralise la vente de cinq plantes : tilleul, menthe, camomille, verveine et oranger auxquelles furent ensuite ajoutés le cynorrhodon et l'hibiscus.
- L'arrêté du 13 février 1975 fixe la table alphabétique révisée des drogues végétales et rend obligatoires les additions et modifications de la IXᵉ édition de *La Pharmacopée*.
- Les articles L. 512 et L. 659 du Code de la santé publique précisent que la vente au détail des plantes médicinales inscrites à *La Pharmacopée* est réservée aux pharmaciens et aux herboristes restant en place alors que la vente en gros est libre.
- Le décret du 22 juin 1975 :
  - libéralise trente-quatre plantes désormais en vente libre, c'est-à-dire :

    bardane, bouillon-blanc, bourgeons de pin, bourrache, bruyère, camomille, chiendent, cynorrhodon, eucalyptus, frêne, gentiane, guimauve, hibiscus, houblon, lavande, lierre terrestre, matricaire, mauve, mélisse, menthe, ményanthe, olivier, oranger, ortie blanche, pariétaire, pensée sauvage, pétales de roses, queues de cerises, reine-des-prés, ronce, sureau, tilleul, verveine et violette.

  - interdit le mélange de ces plantes, sauf pour les sept suivantes :

    camomille, oranger, menthe, tilleul, verveine, cynorrhodon, hibiscus.

  - et ne tolère pas la vente de ces plantes hors officine si elles sont assorties d'indications majeures telle que : « Toute thérapeutique nécessite compétence pour justifier d'un monopole. »

NB : la liste des plantes libéralisées va peu à peu s'aligner sur la liste européenne.

Huiles essentielles à délivrance réservée à l'officine

Loi du 30 juin 1984

Elle réserve aux pharmaciens la délivrance au public de certaines huiles essentielles.

En réalité, l'article L. 512 du Code de la santé publique stipule que sont réservées « aux pharmaciens la vente au détail et toute délivrance au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ».

La liste comprend les huiles essentielles à thuyone et pinocamphone d'absinthe (grande et petite), d'armoise, de cèdre, d'hysope, de sauge, de tanaisie et de thuya.

En effet, les huiles essentielles riches en cétones (thuyone et pinocamphone) présentent des risques de neurotoxicité.

D'autres monoterpènes peuvent aussi être toxiques à forte dose, le camphre et l'huile essentielle de menthe, par exemple.

Conseil officinal
Ces huiles essentielles sont interdites aux enfants, aux femmes enceintes, aux femmes allaitantes, aux épileptiques...

Décret du 3 août 2007

Il modifie la liste précédente et porte à quinze les huiles essentielles à thuyone et pinocamphone et maintient en l'état la liste des huiles essentielles à anéthole.

Huiles essentielles dont la vente au public est réservée aux pharmaciens
Loi n° 84-534 du 30 juin 1984 + décret du 23 juin 1986 : 8 huiles essentielles
Décret du 3 août 2007 : 15 huiles essentielles
Grande Absinthe (*Arthemisia absinthium* L.)
Petite Absinthe (*Artemisia pontica* L.)
Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.)
Armoise blanche (*Artemisia herba alba Asso*)
Armoise arborescente (*Artemisia aborescens* L.)
Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.) et cèdes de Corée (*Thuya Koraenensis Nakai*), dits « cèdre feuille »
Hysope (*Hyssopus officinalis* L.)
Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)
Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.)
Thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.)
Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees.)
Sabine (*Juniperus sabina* L.)
Rue (*Ruta graveolens* L.)
Chenopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.)
Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. Et Cosson)
Huiles essentielles à anéthol délivrées sur ordonnances
Les huiles essentielles d'anis (*Pimpinella anisum*), fenouil (*Foeniculum vulgare*), badiane (*Illicium verum*), hysope et absinthe **ne peuvent être délivrées que sur ordonnance médicale**.
Les huiles essentielles concernées pourraient être utilisées dans la préparation de boissons alcoolisées (trafic).
Remarques :
les huiles essentielles à anéthol sont neurotoxiques
L'aneth ne contient pas d'anéthol mais est neurotoxique.

Constitution d'un dossier d'AMM allégé

Un dossier d'AMM, ou autorisation de mise sur le marché, doit être constitué par le laboratoire (la plante est alors un médicament) et comporter :

- une documentation chimique et pharmaceutique (dossier pharmaceutique) qui est la même pour tout médicament ;
- une documentation toxicologique (le cas échéant).

C'est pourquoi on parle de « dossier d'AMM allégé » ou « simplifié ».

Ainsi, les essais cliniques ne sont pas exigés. Cependant, la plupart des laboratoires pharmaceutiques les effectuent.

En outre, le texte établit la liste des drogues et préparations jugées d'un usage médical établi.

De plus, les indications traditionnelles ont été retenues en fonction des connaissances actuelles et certains usages ont été exclus dans la mesure où ils correspondent à des pathologies pour lesquelles il serait dangereux de ne pas recourir aux thérapeutiques dont l'efficacité a été établie selon des critères actuellement en vigueur.

Ainsi, l'Agence du médicament procède à des contrôles très rigoureux avant délivrance des AMM (limites de la phytothérapie selon le *Bulletin officiel* 86/20 bis août 1986, puis *BO* 90/22 bis 1990, puis les *cahiers* de l'agence du médicament, septembre 1997).

Attention : certaines plantes ne peuvent être directement utilisables ou nécessitent des précautions particulières :

- végétaux non utilisables directement : cette catégorie est essentiellement composée de plantes dites « toxiques » (digitale, aconit, belladone, pavot, ergot de seigle, etc.), mais dont les principes actifs sont parfaitement connus (*voir* « Pharmacognosie ») ;
- végétaux nécessitant des précautions d'emplois :
  - certaines parties de plante peuvent s'avérer dangereuses : baies de chèvrefeuille, graines d'ortie, par exemple ;
  - d'autres perturbent l'allaitement : l'absinthe, par exemple, rend le lait amer ;
  - d'autres sont interdites aux femmes enceintes telle l'armoise.

> **Conseil officinal**
> **Les plantes ou préparations à base de plantes ayant obtenu une AMM à partir d'un « dossier d'AMM allégé » sont des médicaments : on ne peut donc les trouver qu'en pharmacie. Elles doivent, de plus, être rangées derrière le comptoir et être accompagnées de conseils de délivrance.**

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

4. Les huiles essentielles.
  a) Combien d'huiles essentielles font partie du monopole pharmaceutique ?
  b) Citez-en trois.
  c) Pourquoi sont-elles réservées à l'officine ?

Réponses

4. *Les huiles essentielles. a) Huit. b) HE de sauge, armoise, cèdre. c) Elles renferment des cétones neurotoxiques.*

CHAPITRE 4

Conseils du préparateur

Affections rhumatismales

Définition

Les rhumatismes sont des manifestations douloureuses inflammatoires articulaires ou para-articulaires. Les affections rhumatismales représentent un ensemble d'affections disparates avec deux grands groupes :

- les arthrites où la phytothérapie intervient peu ;
- les arthroses ou « vieillesse articulaire ».

Plantes utilisables

- Quatre plantes anti-inflammatoires sont particulièrement efficaces : l'harpagophyton, le marronnier d'Inde, la vergerette du Canada et le cassis.
- D'autres plantes à action antalgique peuvent être complémentaires : ulmaire, saule blanc, aulne glutineux.
- Également des plantes diurétiques comme l'asperge, le chiendent, le bouleau, le frêne.
- Par voie externe, on emploiera des plantes anti-inflammatoires et/ou analgésiques comme le genévrier ou la gaulthérie et l'huile essentielle de wintergreen (sous forme d'extraits hydroglycoliques ou d'huiles essentielles à intégrer à un gel neutre).

Exemple de plante

Nom commun : harpagophyton (griffe du diable).

Nom latin : *Harpagophytum procumbens.*

Famille : Pédaliacées.

Drogue : racine latérale tubérisée (ou secondaire).

- À côté d'éléments chimiques non spécifiques (sucres, acides gras, triterpènes, flavonoïdes, acides phénols), la racine secondaire contient des glucosides monoterpéniques de la série des iridoïdes dont le principal constituant est l'harpagoside (ainsi que du procumboside).
- À fortes doses, l'harpagoside possède des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques.

Remarque : la plante a pour un effet secondaire d'augmenter le laxisme intestinal, ce qui peut conduire à une diminution des doses.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

6. **Qu'est-ce qu'une « action vitaminique P » ?**
7. **Citez deux plantes en exemple.**

Réponses

6. *Une plante à action vitaminique augmente la résistance et diminue la perméabilité des vaisseaux (veines et capillaires veineux).*
7. *Exemples : vigne rouge, fragon, cyprès, marronnier d'Inde.*

CAS DE COMPTOIR

Question

2. **Le Dr Capillaire prescrit à Mme Lejambe : *Ruscus aculeatus* TM, 1 flacon de 125 mL et *Vitis vinifera* TM, 1 flacon de 125 mL : 40 gouttes de chaque, matin et soir, diluées avant les repas 20 jours par mois pendant 3 mois avant de partir au soleil. Mme Lejambe vous demande :**
   a) les noms français des deux plantes prescrites ;
   b) pourquoi il lui faut diluer cette préparation ?
   c) pourquoi les deux flacons de teintures mères sont prescrits séparément ?
   d) quelle est la principale restriction d'emploi de cette préparation ?

Réponse

2. *Prescription de Mme Lejambe.*
   a) Ruscus aculeatus : *fragon ou petit houx ;* Vitis vinifera : *vigne rouge.*
   b) *Cette préparation étant fortement alcoolisée, il faudra absolument la diluer dans un grand verre d'eau ou, mieux, dans une tisane qui va potentialiser son action.*
   c) *Les TM prescrites par un médecin sont remboursées par la Sécurité sociale quand elles sont prescrites séparément.*
   d) *La TM, étant une forme alcoolisée, ne peut être prescrite à un enfant, une femme enceinte ou allaitante ; elle est aussi déconseillée aux patients ayant une insuffisance hépatique.*

▸ **Aérocolie**

On utilisera principalement des végétaux antiaérophagiques et carminatifs, en particulier l'aneth, l'anis vert, le fenouil, l'angélique, le cumin. En outre, la badiane ou anis étoilé et la coriandre possèdent une action antispasmodique.

▸ **Constipation fonctionnelle**

Les plantes utilisables seront :

- des plantes dont les substances mucilagineuses vont augmenter par gonflement le bol intestinal et agir mécaniquement au niveau du transit. *Exemples :* fucus, laminaires, ispaghul, konjac, graine de lin, psylliums ;
- des végétaux augmentant la sécrétion biliaire et agissant donc sur le transit. *Exemples :* artichaut, radis noir, boldo, fumeterre ;
- des lubrifiants, huiles végétales améliorant le transit. *Exemples :* huile d'olive, amande douce.

▸ **Diarrhée non compliquée**

Nous conseillerons des plantes riches en tanins à action astringente. *Exemples :* alchémille, églantier, pimprenelle, fraisier (racine), myrtille (fruit), coing (fruit).

Exemple de plante

Nom commun : boldo.

Nom latin : *Pneumus boldus.*

Famille : Monimiacées.

Drogue : feuille.

- À côté de substances banales, la drogue renferme une huile essentielle, des flavonoïdes et des alcaloïdes :
  - l'huile essentielle est riche en carbures monoterpéniques et en monoterpènes oxygénés : cinéol, linalol, terpinéol, camphre, etc. ;
  - flavonoïdes : ce sont des hétérosides du glucose, du rhamnose et de l'arabinose ;
  - alcaloïdes : également présents dans l'écorce, ce sont des alcaloïdes isoquinoléiques. Le composé majoritaire est une aporphine : la boldine.
- La boldine est proposée en allopathie dans le traitement symptomatique des dyspepsies d'origine hépatobiliaire et dans celui de la constipation bénigne.
- En phytothérapie, la feuille est utilisée comme cholérétique et pour favoriser les fonctions d'élimination rénales et digestives (constipation en particulier). C'est donc un *laxatif doux.*

APPLICATIONS PRATIQUES

■ Question

10. Dans quel cas conseillez-vous des gélules de bourdaine ou des gélules d'ispaghul ? Précisez la classe chimique des principes actifs et les conseils associés à la délivrance de ces gélules.

■ Réponse

10. *L'écorce desséchée de bourdaine contient des hétérosides anthracéniques ; ce sont des laxatifs stimulants, lesquels, consommés à fortes doses ou trop longtemps, peuvent*

Affections urinaires

Cystites et cystalgies

Les affections urinaires liées à une demande de conseil pharmaceutique sont surtout les cystites aiguës non compliquées et les cystalgies. Ces affections sont très fréquentes puisqu'elles toucheraient trois millions de femmes chaque année en France.

Jusqu'à 60 ans, c'est une maladie essentiellement féminine ; après cet âge, elle touche aussi l'homme.

Plantes utilisables

- Plantes diurétiques : bouleau, chiendent, queues de cerise.
- Plantes antiseptiques : busserole, bouleau.
- Plantes anti-inflammatoires : réglisse, cassis, harpagophyton.
- Plantes prévenant les récidives : canneberge.

Exemple de plante

Nom commun : busserole.

Nom latin : *Arctostaphylos uva-ursi*.

Famille : Éricacées.

Drogue : feuille.
- L'activité de la plante est surtout attribuée à des glucosides phénoliques : l'arbutoside, dont l'hydrolyse libère une molécule de glucose, et un diphénol instable qui s'oxyde immédiatement en hydroquinone active.
- La feuille de la busserole est traditionnellement préconisée dans le traitement des affections des voies urinaires bénignes : cystite à flore bactérienne banale, cystite à urines claires (ou cystalgie). Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte.

CAS DE COMPTOIR

Questions

5. **Mlle Blanche se plaint de brûlures à la miction, de pollakiurie et de pesanteur vésicale. L'examen cytobactériologique prouve l'absence de germes pathogènes.**
   a) De quelle pathologie souffre-t-elle ?.
   b) Que pouvez-vous lui conseiller ?
6. **Mme Vessine se plaint de cystites à colibacilles, ce qui l'oblige à prendre très souvent des antibiotiques. Que pouvez-vous lui conseiller ?**

Réponses

5. *Brûlures à la miction de Mlle Blanche.*
   a) Pathologie : cystalgie ou cystite à urines claires.
   b) Conseils. Il faut absolument diluer, donc boire beaucoup d'eau ou, mieux, des tisanes qui vont augmenter l'élimination urinaire. Par exemple : prendre en infusion de la « tisane reine » à 3 % : réglisse (racine) 20 g, cerises (pédoncules) 50 g, chiendent (rhizome) 50 g, maïs (stigmates) 50 g. Boire deux litres dans la journée.

Quelle que soit la voie d'administration, l'huile essentielle est en grande partie éliminée par voie pulmonaire, ce qui justifie son intérêt dans les affections du rhinopharynx et de l'arbre broncho-pulmonaire.

CAS DE COMPTOIR

Questions

7. **Mlle Latoux se plaint de toux grasse, surtout au réveil ; elle est enrhumée depuis quelques jours et souhaite un traitement naturel. Pour chaque plante conseillée, précisez la drogue.**
8. **Le Dr Bronchaux prescrit à M. Lechat 50 gouttes de TM d'*Erysimum* trois fois par jour à diluer dans une tisane d'eucalyptus à 2 %.**
   a) De quoi souffre M. Lechat ?
   b) Citez deux contre-indications à la prise de TM.
   c) Quel édulcorant peut-on ajouter à la tisane ?

Réponses

7. *Toux de Mlle Latoux. Dans le traitement de la toux productive, il faut conseiller des plantes expectorantes qui augmentent les sécrétions séreuses au niveau des voies respiratoires, ce qui permet de les fluidifier et/ou de stimuler directement l'activité mucociliaire. Les plantes à conseiller peuvent être : la bourrache (fleur), le coquelicot (pétale), la guimauve (racine), le lierre terrestre (partie aérienne) à prendre en tisane : 200 g de chaque pour un infusé à 3 % (c'est-à-dire 30 g pour un litre d'eau).*

   *On peut aussi conseiller des gélules d'eucalyptus en poudre cryobroyée pour son action antiseptique ou des gélules contenant de l'huile essentielle d'*Eucalyptus globulus *(cf.* Conseil en aromathérapie, *coll. Pro-Officina, Ed. Groupe Laisons, 2007) en sachant que les huiles essentielles sont éliminées par voie pulmonaire.*

   Il est aussi conseillé de désinfecter les fosses nasales avec un spray à base d'eau de mer.

8. *Traitement de M. Lechat.*
   a) *M. Lechat souffre de laryngite ou aphonie.*
   b) *La prise de TM est contre-indiquée à la femme enceinte ou allaitante ainsi qu'aux personnes souffrant d'hépatite virale ou médicamenteuse car elle est fortement alcoolisée* (voir aussi partie *« Galénique »).*
   c) *Il est conseillé d'ajouter du miel comme édulcorant, il va aussi jouer le rôle d'émollient, et de boire la tisane à la paille (!) afin d'augmenter le contact avec les muqueuses.*

Troubles nerveux

Les troubles nerveux relatifs au conseil officinal sont plus particulièrement les troubles du sommeil et le stress.

CAS DE COMPTOIR

Question

9. **Mlle Lestress se plaint de mal dormir depuis quelques semaines ; elle dit aussi avoir des palpitations dès qu'elle se couche. Que pouvez-vous lui conseiller en phytothérapie sachant qu'elle souhaite un traitement naturel ?**

Réponse

9. *Pour améliorer le sommeil sur le plan qualitatif et quantitatif, la plante majeure reste la valériane ; on peut cependant l'associer à la passiflore ou l'eschscholtzia. Mais, pour diminuer le rythme cardiaque, la plante indiquée est l'aubépine qui joue le rôle d'un bêtabloquant (elle ralentit le rythme cardiaque et diminue faiblement la pression artérielle). C'est pourquoi nous conseillerons une ou deux gélules d'aubépine au dîner et deux ou trois gélules de valériane ou de passiflore au coucher (la prémédication augmente l'efficacité du traitement).*

   Attention : *la valériane est déconseillée à la femme enceinte. De plus, il faut vérifier le taux de valépotriates qui doit rester faible.*

CHAPITRE 5

Stock et stockage

Constitution d'un stock de base

Approvisionnement

Deux cas peuvent se présenter :

- le pharmacien peut s'approvisionner auprès d'un laboratoire spécialisé à statut pharmaceutique. Les plantes sont alors contrôlées selon les normes de la Pharmacopée et le pharmacien dispose pour chaque commande d'un numéro de lot et d'un bulletin d'analyses conformes aux spécifications de la Pharmacopée ;
- si le pharmacien s'approvisionne auprès d'un fournisseur non pharmaceutique, il doit exiger pour chaque plante un certificat d'identité et d'origine (nom de la plante complet, du fournisseur, date d'achat, quantité, etc.), mais il n'a aucune garantie quant à la qualité pharmaceutique et engage ainsi sa responsabilité.

Dans le premier cas, le pharmacien se contentera d'une simple vérification d'identité. En revanche, dans le second cas, il lui faudra vérifier tous les caractères d'identité, déterminer la teneur en éléments étrangers, etc. afin de répondre aux spécificités de la Pharmacopée.

Ainsi, le pharmacien établira une fiche technique de contrôle de conformité aux normes de la Pharmacopée. → Dans tous les cas, le pharmacien doit établir une fiche technique de contrôle de conformité aux normes de la Pharmacopée. (Voir avec l'auteur, c'est ce que je comprends).

Constitution du stock

La gestion du stock à l'officine est un métier à part entière et le stock des plantes requiert une vigilance toute particulière. Au-delà de cinquante plantes en vrac, il s'agit d'une véritable spécialisation qui exige la création d'un département spécifique, tenu par un personnel formé à l'herboristerie, disponible et passionné. Des vitrines et un espace clients bien adaptés sont aussi indispensables afin de faire connaître cette spécialisation et d'attirer une clientèle ciblée.

La rotation du stock des poudres et des extraits est fonction de la demande, tout en sachant que les extraits très hygroscopiques exigent des précautions d'emploi particulières et une rotation rapide.

La bonne conservation et la facilité d'utilisation des formes alcooliques permettent d'avoir un stock plus important, facile à conseiller. → La bonne conservation et la facilité d'utilisation des formes alcooliques, faciles à conseiller, permettent d'avoir un stock plus important.

Quant aux huiles essentielles, elles seront commandées en petite quantité afin de prévenir les risques d'oxydation (par contact avec l'air).

15. Il existe trois espaces de communication à l'officine. Quels sont-ils et expliquez le rôle de chacun.

Réponses

14. *Les huiles essentielles sont très volatiles ; elles sont photosensibles et thermosensibles ; elles s'oxydent facilement quand elles sont en contact avec l'air et s'acidifient, ce qui peut les rendre agressives envers les muqueuses digestives. Il faut donc les conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur, de l'humidité et surtout de l'oxygène de l'air.*

15. *Les espaces de communications.*

- *L'espace vitrine est la première page de l'officine, celle qui, depuis l'extérieur, donne des informations sur son image mais aussi qui informe et donne envie d'entrer et de poser des questions à l'intérieur.*
- *L'espace clients est la zone d'exposition des produits directement en contact la clientèle (sauf les médicaments à AMM).*
- *L'accueil comptoir est la zone de conseil et de délivrance.*

Index des plantes

Pavot, *Papaver somniferum*, Papavéracées.
Pervenche tropicale ou **pervenche de Madagascar**, *Catharanthus roseus*, Apocynacées.
Petit houx, *Ruscus aculeatus*, Liliacées.
Petite pervenche, *Vinca minor*, Apocynacées.
Pholiote changeante, *Pholiota mutabilis*.
Pin maritime, *Pinus maritimus*, Conifères.
Pin sylvestre, *Pinus sylvestris*, Conifères.
Pomme de terre, *Solanum tuberosum*, Solanacées.
Prêle, *Equisetum arvense*.
Psyllium, *Plantago psyllium*, Plantaginacées.
Quinquina, *Cinchona succirubra*, Rubiacées.
Rhubarbe de Chine, *Rheum officinale*, Polygonacées.
Ricin, *Ricinus communis*, Euphorbiacées.
Riz, *Oryza sativa*, Poacées.
Sauge, *Salvia officinalis*, Lamiacées.
Scille, *Urginea scilla*, Liliacées.
Séné, *Cassia acutifolia*, Césalpiniacées.
Soja, *Glycine max*, Fabacées.
Sophora, *Sophora japonica*, Fabacées.
Sorbier, *Sorbus aucuparia*, Rosacées.
Sterculia, *Sterculia tomentosa* et *Sterculia urens*, Sterculiacées.
Strophantus, *Strophantus gratus* et *Strophantus kombe*.
Tanaisie, *Tanacetum vulgaris*, Astéracées.
Théier, *Camellia sinensis*, Théacées.
Thuya, *Thuya occidentalis*, Cupressacées.
Tournesol, *Helianthus annuus*, Astéracées.
Tricholome de la Saint-Georges, *Calocybe gambosa*.
Valériane, *Valeriana officinalis*, Valérianacées.
Verveine odorante, *Aloysia triphylla*, Verbénacées.
Vigne rouge, *Vitis vinifera*, Ampélidacées.
Vomiquier, *Strychnos nux vomica*, Loganiacées.

Les glucides sont divisés en :
- *oses* ou sucres simples ;
- *holosides* ou association de plusieurs molécules d'oses grâce à une liaison osidique. On les appelle aussi « saccharides ». Les oligoholosides ou oligosaccharides sont constitués de trois à dix molécules d'oses et les polyholosides ou polysaccharides comportent plus de dix oses et sont d'un poids moléculaire élevé ;
- *hétérosides.*

Les hétérosides sont constitués par un ou plusieurs oses et une partie non glucidique appelée « génine » ou « aglycone ».

Leur activité est essentiellement due à la génine, mais la partie osidique joue néanmoins un rôle, notamment au niveau de l'absorption tissulaire, et est donc nécessaire à leur action.

Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques (le plus souvent d'origine végétale) azotées, basiques et douées à faible dose de propriétés physiologiques marquées. Ces substances portent toutes la terminaison « ine ». *Exemples :* quinine, codéine, atropine, etc.

La constitution chimique des alcaloïdes est extrêmement variée ; leur seul point commun est la présence d'azote qui confère à la molécule un caractère basique plus ou moins prononcé ; cet azote est souvent intracyclique. Ils sont traditionnellement classés en fonction de la structure chimique du noyau de base constituant la molécule, ce qui explique la terminologie : alcaloïdes tropaniques, alcaloïdes indoliques, etc.

On les rencontre chez de nombreux végétaux, ils peuvent être présents dans tous les organes. Une plante renferme rarement un seul alcaloïde ; en général, il y a un mélange d'alcaloïdes de constitution plus ou moins apparentée où l'un d'entre eux domine. Leur teneur est très variable, le plus souvent comprise entre 0,1 % et 2 à 3 % du poids sec de la drogue.

Les drogues à alcaloïdes ont une importance considérable en thérapeutique. Leurs actions physiologiques sont très variées. La plupart du temps, elles agissent à faibles doses et peuvent posséder, même à très faible dose, une forte toxicité.

Lipides

Les lipides sont des substances naturelles, esters d'acides gras et d'un alcool ou d'un polyol.

Les lipides, appelés aussi « corps gras », sont des substances hydrophobes, c'est-à-dire insolubles dans l'eau, mais solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires (solvants des graisses).

Saccharose

C'est un diholoside résultant de la condensation d'une molécule de fructose et d'une molécule de glucose.

Le saccharose, très utilisé en alimentation, a aussi de nombreux emplois en pharmacie comme excipient des tablettes et autres formes pour la voie orale et pour la fabrication des sirops (ex. : sirop simple).

Ses principales sources industrielles sont la canne à sucre (*Saccharum officinarum*) et la betterave sucrière (*Beta vulgaris*).

Polysaccharides

Amidon

Polyholoside homogène du glucose, c'est la principale forme de réserve glucidique chez les végétaux. L'amidon est une source énergétique indispensable à l'alimentation de l'homme et de nombreux animaux. Très abondant dans le règne végétal, on l'extrait principalement des graines de céréales. Il prend le nom de « fécule » lorsqu'il est tiré du tubercule de pomme de terre. *La Pharmacopée* décrit l'amidon de blé (*Tricicum vulgare*), de maïs (*Zea Mays*) et de riz (*Oryza sativa*), plantes appartenant à la famille des Poacées.

En pharmacie, le principal usage de l'amidon et de ses dérivés est celui d'adjuvant dans la formulation des comprimés : diluants, liants (empois), désintégrants, etc.

L'amidon de blé entre dans la préparation de formules officinales (ex. : pâte à l'oxyde zinc et glycérolé d'amidon).

Cellulose et fibres alimentaires

- La cellulose est l'un des principaux constituants de la paroi cellulaire des végétaux. Constituant du bois, elle existe en quantité importante dans de nombreuses plantes à fibres textiles : lin, chanvre, jute, ramie, etc. et, presque pure, dans les poils qui recouvrent les graines des cotonniers. Plusieurs espèces du genre *Gossypium* (famille des Malvacées) fournissent le coton. La Xe édition de *la Pharmacopée* comporte plusieurs monographies du *coton*, de la cellulose et des produits qui en dérivent.
- La notion de fibres alimentaires, couramment utilisée en diététique, ne correspond pas vraiment à une catégorie de substances chimiques mais à tous les résidus végétaux résistant à la digestion.
  L'apport en fibres dans un régime normal provient essentiellement des parois cellulaires des végétaux que nous consommons : fruits et légumes, graines diverses et produits céréaliers. Les principaux constituants de ces fibres sont des polysaccharides.
  Le son de blé représente une source intéressante de fibres. Il s'agit de l'enveloppe du fruit qui contient 45 % de fibres et aussi des sels minéraux, des protéines, de l'amidon et des sucres.

Cellulose et fibres favorisent le transit intestinal par augmentation du volume des selles, puisqu'elles ne sont pas digérées, et amélioration de leur consistance car elles ont un fort pouvoir d'absorption de l'eau ; on parle de « laxatif mécanique » ou de « lest ».

L'utilisation principale est la normalisation du transit intestinal dans le traitement de la constipation. Par ailleurs, ne participant pas à l'apport calorique, elles permettent d'obtenir plus vite une sensation de satiété et peuvent être utilisées dans les régimes hypocaloriques.

Les hétérosides cardiotoniques sont des principes actifs à marge thérapeutique étroite et, en cas d'intoxication, apparaissent des troubles du rythme avec arythmie, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires, le risque mortel survenant par arrêt cardiaque en fibrillation ventriculaire.

De la feuille de digitale pourpre (*Digitalis purpurea*) on extrait la *digitaline* et de la feuille de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*) on extrait de la digitaline et de la *digoxine*. Si ces deux principes actifs ont les mêmes propriétés physiologiques, ils diffèrent par leur cinétique : la digitaline a une action lente et une élimination lente, tandis que la digoxine a une action semi-lente et une élimination rapide. Le choix est fonction de l'état du malade et une surveillance clinique et biologique attentive est indispensable.

D'autres hétérosides cardiotoniques sont utilisables en thérapeutique : proscillaridine et scilliroside des écailles du bulbe de la scille (*Urginea scilla*) et convallatoxine du muguet (*Convallaria majalis*).

Hétérosides flavoniques

Bien que leur intérêt soit quelquefois contesté, les flavonosides sont essentiellement des médicaments de l'insuffisance veineuse et de la fragilité capillaire.

Leur action se situe au niveau des petites veines et des capillaires. Ce sont à la fois des *toniques veineux* et des *protecteurs capillaires*. Ils ont, en effet, une propriété vitaminique P, c'est-à-dire qu'ils diminuent la perméabilité des capillaires sanguins et augmentent leur résistance.

Ce sont des molécules pratiquement atoxiques, bien tolérées, mais d'action lente.

Hétérosides anthocyaniques

Les anthocyanosides sont des substances à propriétés vitaminiques P. Elles ont aussi une action anti-œdémateuse.

Atoxiques, elles sont préconisées dans le traitement de certaines maladies vasculaires : fragilité capillaire, *insuffisance veineuse* et symptomatologie hémorroïdaire.

Elles favorisent la régénération du pourpre rétinien et peuvent être utilisées dans certains troubles circulatoires au niveau de la rétine et pour améliorer la vision crépusculaire.

Saponosides

L'action dominante est irritante sur les cellules, ce qui peut expliquer l'effet expectorant de certaines drogues (réglisse, polygala, lierre), un effet diurétique pour d'autres (petit houx), et leur toxicité pour les animaux à sang froid.

Certains saponosides ont également une *action veinotrope* et même des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et anti-œdémateuses, ce qui justifie leur emploi dans les manifestations de l'insuffisance veineuse, le traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire et dans les troubles de la fragilité capillaire.

La racine de ginseng (*Panax ginseng*) jouit d'une réputation de tonique reconstituant. De composition complexe, son activité serait due en particulier à la présence de saponosides, et elle est utilisée dans le traitement symptomatique de l'asthénie fonctionnelle.

Tanins

Les applications des drogues à tanins sont restreintes et sont dues à leur affinité pour les molécules protéiques.

Par voie interne, ils ont un effet antidiarrhéique.

En usage externe, ils imperméabilisent les couches les plus externes de la peau et des muqueuses, ils ont un effet vasoconstricteur sur les petits vaisseaux superficiels, d'où leur *propriété astringente*.

Certains tanins, aux structures voisines de celles des flavonoïdes, ont des propriétés vitaminiques P (protecteur capillaire) et veinotoniques.

Le tableau 2 comprend quelques exemples de drogues aux propriétés veinotoniques et présentées selon la nature chimique de leurs principes actifs.

Plantes		Drogues	Principes actifs
			Hétérosides flavoniques
Sophora	*Sophora japonica*	Bouton floral	Rutine ou rutoside
Citrus (genre)	Famille des Rutacées	Fruit	Citroflavonoïdes dont l'hespéroside
Ginkgo biloba	*Ginkgo biloba*	Feuille	Extraits flavoniques
			Hétérosides anthocyaniques
Vigne rouge	*Vitis vinifera*	Feuille	Pigments anthocyaniques
Cassis	*Ribes nigrum*	Fruit	Anthocyanosides
			Saponosides
Marronnier d'Inde	*Aesculus hippocastanum*	Graine	Aescine
Hydrocotyle	*Centella asiatica*	Extrait	Saponosides
			Tanins
Hamamélis	*Hamamelis virginiana*	Feuille	Tanins galliques

Tab. 2.

Nota : certaines des plantes citées ci-dessus contiennent plusieurs principes actifs appartenant à des familles différentes. Par exemple : le marronnier d'Inde, dont l'écorce contient des hétérosides coumariniques ; l'esculoside et le fraxoside aux propriétés veinotoniques ; l'hamamélis dont la feuille contient outre des tanins des hétérosides flavoniques.

Hétérosides soufrés

On les appelle maintenant les « glucosinolates », ils sont responsables des odeurs fortes et caractéristiques dégagées par de nombreuses Brassicacées tels moutarde, radis, rutabagas, choux, etc.

La graine de différentes espèces de moutarde (*Brassica juncea* et *Brassica nigra*) contient un hétéroside soufré, le sinigroside ou allylglucosinolate, dont l'hydrolyse fournit de l'isothiocyanate d'allyle ou essence de moutarde qui est un liquide huileux, volatil, incolore et lacrymogène.

La *graine de moutarde*, après broyage et en présence d'eau, est connue depuis longtemps pour ses propriétés révulsives ; c'est l'essence qui est révulsive et qui, appliquée sur la peau, entraîne picotements, rubéfaction et, si le contact se prolonge, vésication. La farine de graines de moutarde déshuilée est employée principalement sous forme de cataplasme dans les affections des voies respiratoires, l'effet décongestionnant étant dû à la révulsion.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Pourquoi le fructose peut-il être utilisé dans le régime de certains diabétiques ?**
2. **L'utilisation abusive de laxatifs stimulants peut entraîner une « maladie des laxatifs ». Quels en sont les principales caractéristiques ?**

■ *Réponses*

1. *Sa résorption intestinale est lente et il ne déclenche pas d'insulino-sécrétion.*
2. *On observe une dépendance avec accoutumance : le patient ne peut plus se passer de laxatifs et augmente les doses pour obtenir les mêmes effets. On observe des troubles électrolytiques et des colites réactionnelles avec diarrhées et douleurs abdominales (mélanose colique).*

CAS DE COMPTOIR

■ *Questions*

1. **Que proposez-vous à une cliente qui vous demande conseil parce qu'elle souffre de jambes lourdes ?**
2. **Quelles sont les règles hygiéno-diététiques à associer au traitement médicamenteux de la constipation ?**
3. **Quelle recommandation faites-vous quand vous proposez la prise d'un laxatif de lest (fibres, mucilages, etc.) ?**
4. **Un client sous digitaliques vous fait part de nausées et de troubles de la vision. Quels conseils lui donnez-vous et pourquoi ?**

■ *Réponses*

1. *Lutter conte la sédentarité, éviter la chaleur (bains chauds, soleil, chauffage par le sol ou en voiture, bottes et vêtements très serrés, etc.) au profit de jets d'eau froide sur les jambes et de cures de veinotoniques.*
2. *Augmenter l'apport hydrique, respecter un régime riche en fibres, pratiquer une activité physique.*
3. *Il faut accompagner la prise d'un grand verre d'eau.*
4. *Les troubles observés peuvent être le signe d'un surdosage et il est alors indispensable que le patient consulte rapidement son médecin.*

■ *Réponses*

3. *L'atropine a un effet excitant (à fortes doses), alors que la scopolamine est sédative.*

4. *Les risques d'effets secondaires sont nombreux dont : tachycardie, constipation, sécheresse de la bouche, excitation, nervosité, insomnie.*

5. *L'atropine est anticholinergique et donc contre-indiquée en cas de glaucome. L'atropine, en provoquant une mydriase importante, peut provoquer une fermeture de l'angle irido-cornéen.*

Cocaïer

La drogue de cocaïer (*Erythroxylon coca*) est la feuille. Elle contient des alcaloïdes à noyau tropane, le principal est la *cocaïne*.

La cocaïne est un *anesthésique local* puissant car elle bloque la transmission de l'influx nerveux sensitif. Elle a aussi une action sympathomimétique indirecte qui provoque en particulier une vasoconstriction prolongeant l'action anesthésique.

Au niveau du système nerveux central, c'est à faible dose un excitant provoquant une exaltation du psychisme et une stimulation des fonctions motrices faisant disparaître les sensations de fatigue et de faim. À forte dose, elle provoque agitation et convulsions ainsi qu'un effet dépresseur pouvant entraîner une paralysie des centres respiratoires et un arrêt cardiaque.

C'est une substance *stupéfiante* qui peut donc engendrer des toxicomanies :

- le « cocaïsme » : lorsque les feuilles sont mâchées, pratique très ancienne, elle entraîne la disparition des sensations de fatigue et de faim mais aussi une altération de l'état général pour des individus vivant généralement dans une grande misère.
- la « cocaïnomanie » : lorsque la cocaïne est injectée ou prisée (sniffée), elle provoque euphorie et stimulation intellectuelle, une hyperactivité liée à la diminution de la sensation de fatigue. Son usage entraîne insomnie et anorexie avec risque de complications cardio-vasculaires.

Si la cocaïne n'induit pas de dépendance physique, la dépendance psychique s'installe rapidement et elle est très intense.

La cocaïne n'est pratiquement plus utilisée en thérapeutique. Du fait de sa toxicité et de ses effets secondaires, elle est inscrite sur la liste des stupéfiants. Cependant, ont été mis au point des *produits de synthèse*, dont la structure rappelle celle de la cocaïne, ayant les mêmes effets anesthésiques sans en avoir les inconvénients. *Exemples :* chlorhydrate d'amyléine et chlorhydrate de procaïne. Ces produits sont d'utilisation courante en petite chirurgie et en ORL.

Alcaloïdes indoliques

Ergot de seigle

L'ergot de seigle est le *sclérote*, c'est-à-dire la forme de résistance, d'un champignon, le *Claviceps purpurea*, parasite du seigle.

L'ergot est connu pour sa toxicité depuis l'Antiquité. Les intoxications étaient dues à la consommation de farines contaminées provoquant de véritables épidémies d'ergotisme caractérisées par des manifestations gangreneuses, du délire et des hallucinations.

Il existe deux formes d'*ergotisme* :

- la *forme gangreneuse* : elle débute par des troubles digestifs, puis des fourmillements et des brûlures des extrémités aboutissant à la gangrène et à la perte des membres ;
- la *forme convulsive* : elle se traduit par des contractions musculaires douloureuses, des convulsions et des troubles psychiques.

Actuellement, et pour les besoins de la thérapeutique, l'ergot est produit soit par infestation artificielle de seigle, soit par culture sur milieu synthétique.

La composition de l'ergot de seigle est complexe. Seuls sont utilisés en thérapeutique des alcaloïdes à noyau indole, dérivés de l'acide d-lysergique : l'*ergobasine* ou ergométrine, l'*ergotamine*, l'*ergotoxine*.

L'action pharmacologique de ces alcaloïdes est assez complexe et tient en partie à leur ressemblance sur le plan de la structure avec les amines biogènes que sont la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Ils ont d'ailleurs une affinité pour leurs récepteurs en exerçant des effets agonistes ou antagonistes ; ces actions sont fonction de la dose administrée et de l'organe cible.

- L'ergométrine a un effet prédominant sur l'utérus, propriété ocytocique. Elle stimule les récepteurs α-adrénergiques du myomètre et l'hypertonie utérine observée explique ses effets antihémorragiques.
  Sous forme de méthylergométrine, on l'utilise comme tonique utérin dans la prévention et le traitement des hémorragies utérines d'étiologie connue, en particulier celle du *post-partum*.
- L'ergotamine, à faible dose, est fortement vasoconstrictrice par stimulation des récepteurs α-adrénergiques. Il existe une réaction tonique vasculaire particulièrement marquée au niveau périphérique. À forte dose, c'est une action antagoniste donc adrénolytique, mais faible.
  L'ergotamine et ses dérivés sont principalement utilisés comme antimigraineux en raison des propriétés vasoconstrictrices.
- L'ergotoxine est trop toxique pour être employée telle quelle et on utilise des dérivés hémisynthétiques dont la dihydroergocristine, la dihydroergokryptine, et la dihydroergocornine.
  Elle provoque à la fois une stimulation des récepteurs centraux, une vasodilatation périphérique et une action régulatrice du métabolisme neuronal.
  Ses dérivés hémisynthétiques hydrogénés sont utilisés dans les troubles circulatoires cérébraux et périphériques, notamment en gériatrie, pour leur effet vasodilatateur.
- Autres *dérivés hémisynthétiques* des alcaloïdes de l'ergot utilisés en thérapeutique :
  - la dihydroergotamine : elle a une activité adrénolytique et antisérotonine renforcée, ce qui en fait un vasorégulateur stabilisant du tonus vasculaire ;
  - le méthysergide, puissant antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, est utilisé dans le traitement de fond des migraines, migraines vraies ou céphalées vasomotrices rebelles aux autres traitements ;
  - le nicergoline est a1-adrénolytique et donc vasodilatateur cérébral. Étant donné ses propriétés α-bloquantes, il est proposé pour améliorer les pathologies liées à la sénescence, troubles de l'attention, de la mémoire, de l'humeur, de la vigilance, dans les troubles rétiniens d'origine vasculaire, les accidents vasculaires cérébraux, les troubles de l'oreille interne d'origine ischémique ;

- la bromocriptine a des propriétés agonistes dopaminergiques : elle inhibe la sécrétion de prolactine et remédie à la déplétion de dopamine observée au cours de la maladie de Parkinson ;
- le lisuride a des propriétés voisines de celle de la bromocriptine. Il est principalement utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson.

APPLICATION PRATIQUE

■ ***Question***

6. Quels signes peuvent laisser supposer une intoxication ou un surdosage par des alcaloïdes de l'ergot de seigle ou de leurs dérivés ?

■ ***Réponse***

6. *Paresthésies, fourmillements et phénomènes douloureux ou de vasoconstriction au niveau des extrémités, nausées, vomissements, etc.*

Pervenches

▸ Pervenche tropicale ou pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*)

- Les parties aériennes sont employées pour l'extraction d'alcaloïdes indoliques, la *vincristine* et la *vinblastine*, aux propriétés antimitotiques, et dont des dérivés hémisynthétiques sont utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.
- La racine séchée constitue une source industrielle d'*ajmalicine* (ou *raubasine*). Elle est surtout adrénolytique : c'est un vasodilatateur périphérique qui augmente le flux sanguin musculaire et cérébral. On l'utilise en pathologie vasculaire cérébrale, dans les troubles psychocomportementaux de la sénescence, dans les troubles sensoriels, vertiges, acouphènes, les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens et leurs séquelles.
  On observe une synergie avec les alcaloïdes hydrogénés de l'ergot de seigle auxquels on peut l'associer.

▸ Petite pervenche (*Vinca minor*)

La feuille contient des alcaloïdes indoliques, le principal est la vincamine (elle est aujourd'hui préparée par synthèse).

La vincamine est un spasmolytique à propriétés vasodilatatrices périphériques, dont les effets sont particulièrement favorables sur l'irrigation cérébrale. Elle est proposée comme anti-ischémique dans les affections cérébro-vasculaires.

Vomiquier (*Strychnos nux vomica*)

La graine, dite « noix vomique », contient des alcaloïdes à noyau indole, principalement de la *strychnine* accompagnée de brucine.

La strychnine, très toxique, est un excitant du système nerveux central, au niveau médullaire et bulbaire.

À très faible dose, c'est un tonique nerveux et un stimulant de la digestion employé comme anti-asthénique.

▸ **Papavérine**

Ni analgésique ni stupéfiante, la papavérine est un spasmolytique musculotrope proposé comme vasodilatateur périphérique et anti-ischémique.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

7. **L'utilisation de la morphine nécessite une surveillance attentive du malade, pourquoi ?**
8. **Pourquoi doit-on arrêter progressivement un traitement aux morphiniques ?**
9. **Quels sont les effets indésirables liés à l'emploi de la codéine ?**
10. **Pourquoi la codéine est-elle contre-indiquée chez les asthmatiques et les nourrissons ?**

Réponses

7. *L'utilisation de la morphine nécessite une surveillance attentive du malade étant donné ses propriétés, aux niveaux respiratoire et cardiaque en particulier ; on peut craindre une dépression respiratoire, d'autant plus importante que la dose est élevée et pouvant aller jusqu'à l'apnée, ainsi qu'une dépression cardiaque.*
8. *L'arrêt progressif du traitement permet d'éviter un syndrome de sevrage.*
9. *L'emploi de la codéine peut entraîner des risques de somnolence, de nausée et de constipation.*
10. *En raison du risque de dépression respiratoire.*

Ipéca (*Cephaelis ipecacuanha*)

L'*émétine* est l'alcaloïde le plus important contenu dans la racine et le rhizome. Par voie orale, elle est utilisée à faible dose pour sa propriété expectorante et à forte dose pour sa propriété vomitive (émétique).

APPLICATION PRATIQUE

Question

11. **Quel effet secondaire peut-on observer lors de l'utilisation d'un sirop antitussif contenant de la poudre d'ipéca ?**

Réponse

11. *Risque de nausée du fait de la propriété émétique.*

Plantes et drogues	Principes actifs (nature chimique et nom)	Propriétés pharmacologiques	Emplois
Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) Feuille	Alcaloïdes imidazoliques Pilocarpine	Cholinergique (parasympatho-mimétique)	Traitement du glaucome
Éphédra Tige	Protoalcaloïdes Éphédrine	Adrénergique (sympathomimétique)	Vasoconstricteur en ORL

Tab. 3.

Bases puriques

Caféine, *théophylline* et *théobromine* sont des molécules azotées ; elles sont souvent associées aux alcaloïdes, bien que leur origine biosynthétique soit différente. (On les appelle aussi « bases xanthiques » du fait de leur structure chimique.)

Propriété et action

Ces principes actifs ont des *propriétés communes*, mais l'intensité de leurs différentes actions varie de l'un à l'autre.

- Au niveau du système nerveux central : il y a stimulation du cortex avec augmentation des activités cérébrales et motrices, diminution de la fatigue. On observe également une action excitante bulbaire (centre cardio-vasculaire et respiratoire) avec effet eupnéique et analeptique cardiaque (accélération du rythme).
- Au niveau des fibres musculaires : il y a une action directe sur les fibres cardiaques avec augmentation de l'amplitude de la contraction et accélération du rythme (analeptique cardiaque). Par effet spasmolytique musculotrope, on observe une relaxation des muscles bronchiques (action bronchodilatatrice et anti-asthmatique).
- Au niveau des reins : les bases puriques exercent un effet diurétique plus ou moins intense et plus ou moins fugace.

Emplois

▸ Caféine

Elle agit surtout sur le système nerveux central et le système cardio-vasculaire :

- il s'agit d'un *stimulant cérébral* utilisé pour lutter contre l'asthénie et la somnolence ;
- c'est aussi un *analeptique cardio-respiratoire* (en cas d'hypotension, par exemple) ;
- en usage local, la caféine est utilisée pour ses propriétés lipolytiques dans le traitement symptomatique des surcharges adipeuses localisées.

Si la caféine est utilisée en thérapeutique pour ses propriétés pharmacologiques, elle est aussi largement consommée sous forme de boissons stimulantes : thé, café, les habitudes variant d'une région à l'autre.

▸ Théophylline

Elle est active surtout au niveau pulmonaire et respiratoire. La théophylline est utilisée principalement comme *bronchodilatateur* et anti-asthmatique.

▸ **Théobromine**

Il s'agit d'un *diurétique* « léger » permettant de stimuler la fonction rénale, et peut être un adjuvant de traitement en cas d'hypertension par exemple.

Origine

▸ **Théier (*Camellia sinensis*)**

Les feuilles de thé contiennent surtout de la caféine accompagnée de petites quantités de théophylline.

▸ **Caféier (*Coffea arabica*, *Coffea canephora*)**

Le grain de café ou café vert, graine séchée privée de téguments, contient de la caféine (dont la teneur varie selon les espèces accompagnées) et des traces de théobromine et de théophylline.

▸ **Cacaoyer (*Theobroma cacao*)**

La graine est riche en lipides ou *beurre de cacao* (utilisé comme excipient en particulier pour la fabrication de suppositoires) et renferme de la théobromine et des traces de caféine.

APPLICATIONS PRATIQUES

Questions

12. Quels sont les effets secondaires possibles liés à l'utilisation de la caféine ?

13. Quels sont les effets secondaires possibles liés à l'utilisation de la théophylline ?

Réponses

12. *La caféine peut provoquer nervosité, insomnie, agitation et tremblements, tachycardie et palpitations.*

13. *Comme la caféine, l'utilisation de la théophylline peut entraîner nervosité, insomnie, tachycardie.*

---

antiseptique respiratoire, elle est utilisée en ORL sous forme de gouttes nasales et de préparations pour inhalations et aérosols.

Giroflier (*Eugenia caryophyllus*)

Le bouton floral ou clou de girofle contient une huile essentielle riche en *eugénol*.

Le clou de girofle est un stimulant aromatique (épice très utilisée dans l'alimentation), et l'essence possède des propriétés bactéricide, analgésique et caustique traditionnellement utilisées dans l'art dentaire.

Verveine odorante (*Aloysia triphylla*)

Les feuilles contiennent une huile essentielle à odeur agréable, renfermant principalement du *citral*, et ayant des propriétés stomachiques.

La verveine est une plante aromatique très utilisée en infusions, proposée pour faciliter les digestions difficiles, et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques chez les adultes et les enfants.

Lavande

Il en existe plusieurs espèces.

Les fleurs de lavande vraie (*Lavandula officinalis*) fournissent une essence utilisée en usage externe pour ses propriétés antiseptiques et cicatrisantes. En usage interne, elle a des propriétés sédatives et hypnotiques.

Menthe

L'espèce officinale est un hybride de *Mentha piperita*.

Les feuilles peuvent être utilisées en infusé, les sommités fleuries servent à la préparation de l'eau distillée de menthe. L'essence contient du *menthol* et de la *menthone*, elle est contre-indiquée chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.

La menthe a des propriétés stomachiques et antispasmodiques, la drogue est traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des troubles dyspeptiques.

Huiles essentielles du monopole

Elles font l'objet d'une réglementation particulière car elles contiennent des cétones toxiques à action convulsivante.

L'article L. 512 du Code de la santé publique stipule : « Est réservée aux pharmaciens la vente au détail et toute délivrance au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que de leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques ou d'hygiène corporelle, ni des produits à usage ménagers, ni des denrées ou boissons alimentaires. »

La liste comprend les essences provenant de l'absinthe, de la petite absinthe, de l'armoise, du cèdre, de l'hysope, de la sauge, de la tanaisie et du thuya, essences dites « du monopole ».

Voir la liste des HE page 883, partie « Phytothérapie ».

EXERCICES DE SYNTHÈSE

Questions

15. Pour chaque plante citée, précisez quelle est la drogue.

a) Belladone.
b) Genêt à balais.
c) Théier.
d) Colchique.
e) Éphédra.
f) Jaborandi.
g) Petite pervenche.
h) Betterave sucrière.
i) Cascara.
j) Sophora.

16. Quels principes actifs fournissent les plantes ou drogues suivantes :

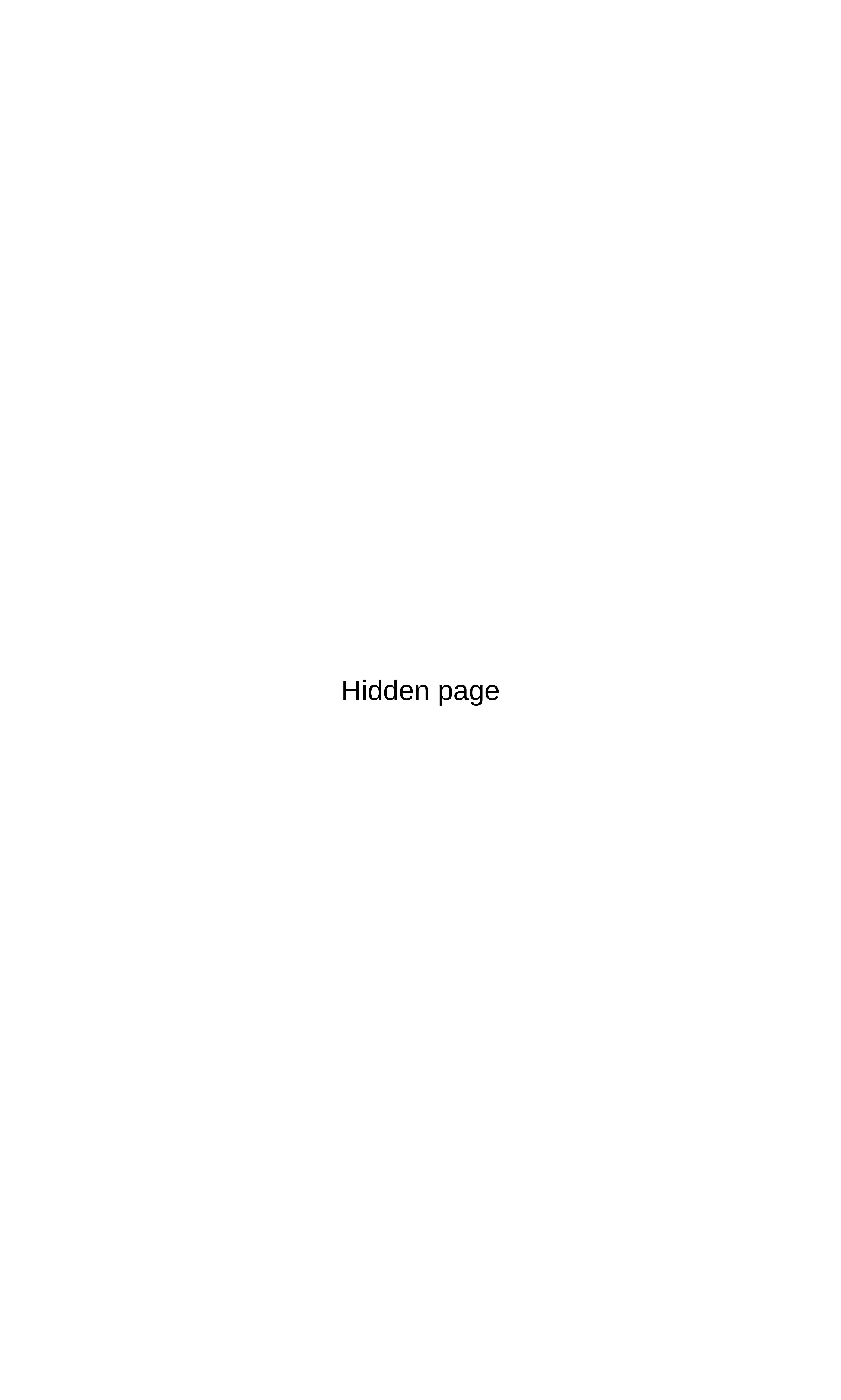
a) ergot de seigle ;
b) vomiquier ;
c) pervenche de Madagascar ;
d) caféier ;
e) datura ;
f) digitale laineuse ;
g) marronnier d'Inde ;
h) fucus ;
i) bourdaine ;
j) opium.

17. Énumérer les principales propriétés pharmacologiques des principes actifs suivants :

a) atropine ;
b) morphine ;
c) sennoside ;
d) spartéine ;
e) ergotamine ;
f) sorbitol ;
g) rutine ;
h) cocaïne ;
i) quinine ;
j) vincamine.

18. Quels sont les emplois thérapeutiques de :

a) éphédrine ;
b) codéine ;
c) vinblastine ;
d) théophylline ;
e) quinidine ;
f) colchicine ;
g) aloïne ;


Hidden page

CHAPITRE 2

Qu'est-ce que l'homéopathie ?

> **Homéopathie signifie « semblable souffrance ». C'est donc une thérapeutique qui, de façon caricaturale, soigne le mal par le mal ou, plus exactement, qui s'appuie sur le constat que les semblables sont guéris par les semblables.**

Elle s'oppose en cela à l'allopathie qui soigne par les contraires. Ainsi, pour traiter une urticaire, la médecine classique propose un antiprurigineux destiné à combattre le symptôme ; l'homéopathie va utiliser Urtica urens (ortie brûlante), elle-même urticante, si cette urticaire se présente sous forme de petites vésicules et que le prurit est aggravé par le toucher et les applications froides et humides.

La théorie homéopathique repose sur trois principes fondamentaux :

- similitude ;
- infinitésimalité ;
- globalité ou individualisation du malade.

Principe de similitude

> *Définition :* **toute substance qui, administrée à un individu sain développe en lui un ensemble de symptômes, est capable de guérir le même ensemble de symptômes présenté par un malade.**

Appliquer le principe de similitude signifie donc qu'il faut faire coïncider les symptômes du malade, c'est-à-dire les symptômes de sa maladie et ceux qui lui sont propres, avec les symptômes expérimentaux du remède. Le remède choisi est alors appelé « similimum ». Il va agir dans le même sens que la réaction de l'organisme malade pour l'aider à mieux se défendre contre la maladie et la rendre supportable sans pour autant la combattre à tout prix.

Exemple : Clotilde et Gaston ont tous les deux une rhinopharyngite avec une température de 39 °C.

- Clotilde est abattue et sa peau, qui irradie la chaleur, est couverte de sueur ; elle recherche la chaleur, a soif mais a mal à la gorge quand elle avale. Son remède homéopathique, ou similimum, est Belladonna.
- Gaston est agité dans son lit, sa peau est chaude mais il ne transpire pas. Son remède homéopathique est Aconit.

Pour appliquer le principe de similitude, il faut donc connaître la pathogénésie des remèdes.

Qu'est-ce qu'une pathogénésie ? C'est un recueil de l'ensemble des symptômes provoqués par une substance donnée à dose pondérale, c'est-à-dire une description de son pouvoir pharmacologique.

Les symptômes décrits proviennent :
- de l'observation de la toxicité aiguë ou chronique pour certaines substances : cas de surdosages ou d'intoxications ;
- de l'expérimentation faite chez les sujets sains avec des doses définies de cette substance et données de façon progressivement croissante et répétitive en restant cependant toujours au-dessous de la dose toxique. Les symptômes qui apparaissent sont notés dans leurs moindres détails ;
- de l'observation faite par les médecins chez leurs malades.

L'ensemble des pathogénésies réalisées au fil du temps depuis Hahnemann constitue *La Matière médicale homéopathique*. C'est dans cet ouvrage que le médecin ou le pharmacien apprennent les symptômes provoqués par une substance et les maladies qu'elle peut guérir.

Les Matières médicales modernes décrivent pour un remède homéopathique :
- la partie utilisée ;
- les symptômes pathologiques précis ou signes caractéristiques qu'il provoque classés par organe ou fonction avec leurs circonstances d'apparition.
  Exemples :
  - soif de grandes quantités d'eau froide à de longs intervalles : Bryonia alba (bryone blanche) ;
  - fièvre après un coup de froid : Aconit ;
  - rhume par temps humide : Dulcamara ;
  - diarrhée verte comme l'herbe accompagnée de nausées : Ipeca ;
  - diarrhée brunâtre, nauséabonde, due à une intoxication alimentaire : Arsenicum album.
- les signes comportementaux ou psychiques ;
  Exemples :
  - hyperémotivité, spasmes fréquents (boule dans la gorge, spasmes intestinaux) : Ignatia ;
  - trac avec perte de confiance, tremblements, paralysie : Gelsemium ;
  - anxiété, trac d'anticipation avec précipitation : Argentum nitricum ;
  - agitation anxieuse d'apparition soudaine avec peur de mourir : Aconit ;
  - timidité, sentiment d'abandon, passe du rire aux larmes : Pulsatilla.
- les indications ;
- les modalités d'amélioration ou d'aggravation.
  Exemples :
  - Apis, l'abeille, est indiqué dans tous les œdèmes de couleur rouge rosé avec douleurs brûlantes, piquantes, aggravées par le toucher, la chaleur locale ou ambiante, et améliorées par le froid (piqûres d'insectes, coups de soleil, urticaire, brûlures du premier degré, hydarthrose brutale du genou, premiers stades d'une entorse, etc.) ;
  - Pulsatilla est amélioré par l'air frais, la consolation ;
  - Ignatia est aggravé par la consolation, amélioré par la distraction.

Infinitésimalité

Le principe de similitude n'est applicable que si l'on utilise des médicaments homéopathiques, c'est-à-dire fortement dilués et dynamisés puisque Hahnemann avait observé, d'une part, que des doses plus importantes de la substance adaptée au malade ne faisaient qu'aggraver ses symptômes et, d'autre part, que la dynamisation augmentait son effet (*voir* « Médicaments homéopathiques »).

Individualisation du malade

Le plus souvent, le conseil homéopathique à l'officine ne nécessite pas une individualisation poussée du client mais uniquement de connaître les pathogénésies pour traiter un symptôme.

Exemples :
- Arnica contre les coups et les traumatismes, seul ou associé à d'autres médicaments de traumatismes (de l'os, nerfs, ligaments, œil) ;
- Ledum palustre en cas de piqûre de moustique ;
- Apis en cas de piqûre d'abeille ou de guêpe.

Même à l'officine, il y a début d'individualisation dans la mesure où un médicament homéopathique ne correspond pas à une maladie mais à un symptôme et que, pour une même maladie, le choix existe entre plusieurs médicaments.

Exemple d'un rhume :
- le nez est bouché la nuit, coule le jour avec des éternuements dès le lever : Nux vomica ;
- éternuements avec écoulement nasal clair et aqueux qui irrite la lèvre supérieure : Allium cepa ;
- écoulement nasal jaune verdâtre, adhérent, formant des bouchons avec écoulement dans l'arrière-gorge : Kalium bichromicum.

Mais toutes les personnes présentant le même symptôme prendront le même médicament homéopathique.

Quant au médecin homéopathe, il reçoit le plus souvent des malades souffrant de pathologies chroniques. Pour les guérir, il tiendra compte du malade dans son ensemble : il s'intéressera aux signes caractéristiques de sa maladie mais aussi aux symptômes qui lui sont propres, ou mode réactionnel du malade, sa façon de réagir à la maladie. C'est l'individualisation du malade considéré dans sa globalité. Cela nécessite un examen clinique soigneux et un interrogatoire poussé du patient afin de classer ses symptômes en signes locaux (ce que le médecin voit à l'observation), signes généraux, signes psychiques (modifications du comportement dues à la maladie) et signes anatomopathologiques. Le médecin va donc se renseigner sur :
- le motif de la consultation par une description précise du mal du patient, de ce qu'il ressent, quand, comment ;
- les antécédents personnels et familiaux ;
- l'état général (fièvre, fatigue, agitation, activités physiques) ;
- l'appétit, la soif, les désirs et aversions alimentaires, les troubles du transit ;
- le sommeil ;
- le psychisme : moral, caractère, relations avec l'entourage, réaction aux événements, etc.

Le médecin procèdera à un examen physique attentif : morphologie, tête, yeux, oreilles, langue, nez, thorax, respiration, circulation, abdomen, peau et phanères, etc.

Caractéristiques	Carbonique	Phosphorique	Fluorique
Physique	Robuste, plutôt petit et rond	Grand, mince, longiligne	Asymétrique Hyperlaxité ligamentaire
Psychisme	Solide, lent	Imaginatif	Versatile, intuitif
Pathologies	Maladies de la nutrition et métaboliques	Fatigable Tendance à la déminéralisation Spasmophilie Fragilité des muqueuses respiratoires	Scoliose Entorses fréquentes
Remède homéopathique	Calcarea carbonica	Calcarea phosphorica	Calcarea fluorica

Tab.2. **Constitutions et sels calcaires correspondants.**

Tempérament

Il correspond à la manière d'agir. L'homéopathie définit quatre tempéraments et pour chacun un remède type.

Caractéristiques	Lymphatique	Bilieux	Sanguin	Nerveux
Pathologie	Diminution de l'activité des glandes endocrines	Hépatique	Congestive	Nerveuse et psychique
Remède type	Graphites	Lycopodium	Aurum	Phosphorus

Tab.3. **Tempéraments et remèdes types.**

Mais l'être humain est complexe et la notion de terrain ne doit pas être considérée de façon figée. En effet, si nous naissons avec une constitution, celle-ci peut changer : un bébé carbonique peut devenir phosphorique ; en vieillissant, nous allons vers le fluorique. De même, nous pouvons appartenir à plusieurs diathèses ou passer de l'une à l'autre avec l'âge ou sous l'effet d'événements extérieurs.

Cependant, cette notion de terrain permet de décrire personnellement chaque individu à un moment de sa vie par son comportement physique et psychique sur lequel vont se développer de façon préférentielle certaines pathologies.

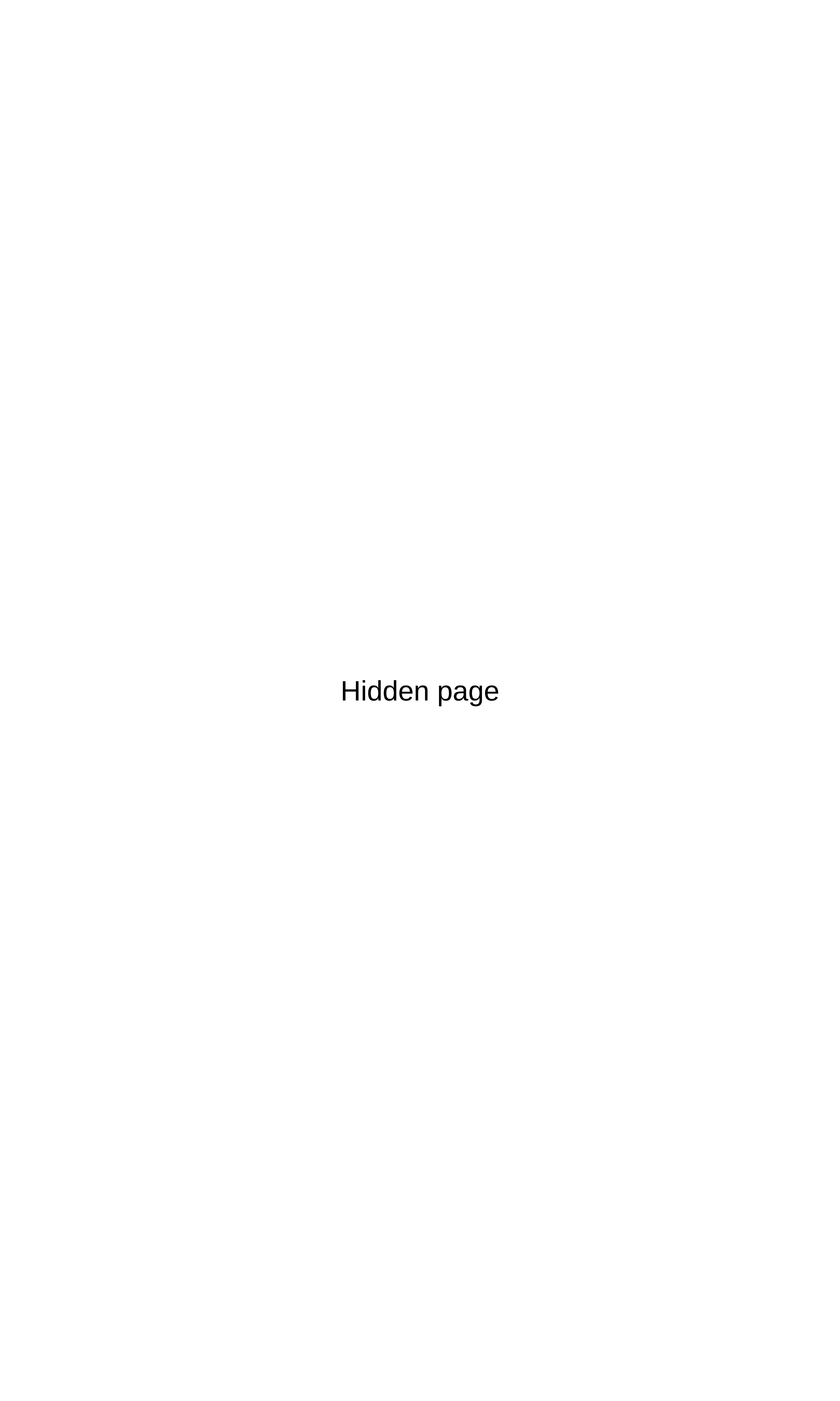
Ces pathologies ont en commun d'être améliorées par un même médicament, le médicament de fond, défini à partir des remèdes types cités précédemment. Ce médicament ne peut pas tout traiter à lui seul ; il doit être prescrit avec d'autres médicaments indiqués par les symptômes du moment. Mais, en modifiant les capacités réactionnelles, ce traitement de fond exerce à long terme un double effet : curatif des maladies chroniques en cours et préventif des maladies liées à l'évolution du terrain.

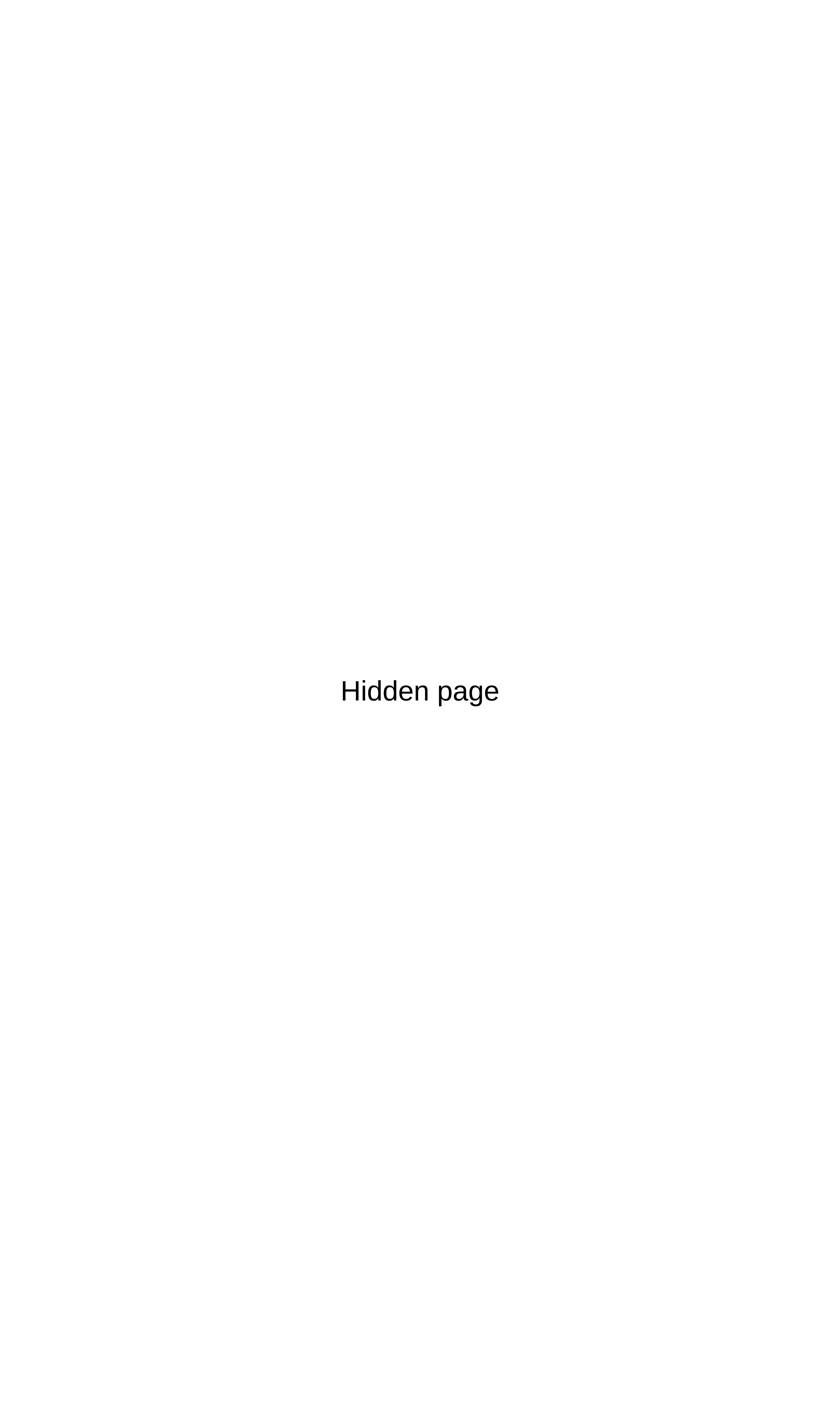
Type sensible

Au cours de son interrogatoire et de son examen, le médecin peut aussi repérer un « type sensible ». Les personnes de type sensible répondent particulièrement bien à un médicament homéopathique donné. Elles présentent pour une même souche des caractéristiques communes :

- tendance aux mêmes pathologies chroniques ;
- ressemblance du point de vue morphologique ;
- comportement commun : timide, irritable, méticuleux, anxieux, etc.
  Exemple : les jeunes femmes blondes, à la peau claire, timides et émotives, cherchant la compagnie, ayant tendance aux troubles circulatoires sont dites « Pulsatilla » : en général, ce médicament améliore leurs troubles.

Le médicament de type sensible a donc une efficacité immédiate sur les troubles décrits dans sa pathogénésie quand il est donné à bon escient aux personnes qui y sont sensibles. C'est le médicament de base du traitement préventif et de terrain de ces personnes. Mais un individu évolue avec le temps et ne doit pas être étiqueté à vie d'un type sensible.




Hidden page

CHAPITRE 5

Prescription homéopathique

Notion de posologie

Le médicament homéopathique une fois choisi selon la règle de similitude en faisant correspondre le tableau réactionnel expérimental de la pathogénésie avec le tableau réactionnel clinique du malade, il faut déterminer la posologie du médicament. Celle-ci correspond :

- au choix de la hauteur de dilution ;
- à la fréquence d'administration.
  Elle est indépendante de l'âge et du poids du malade car la thérapeutique homéopathique est essentiellement réactionnelle et qualitative. De plus, à partir de la 4 CH, il n'y a aucun risque de toxicité quelle que soit la souche homéopathique considérée.

Choix de la hauteur de dilution

Plus la similitude ou l'analogie est grande, plus la dilution à employer doit être élevée et inversement.

Signes	Locaux Dépendent peu de la sensibilité individuelle du malade	Généraux Existence d'une réaction particulière du malade à sa maladie	Psychiques, étiologiques, anatomo-pathologiques. Réaction très sensible du malade
Hauteur de dilution	Basse 3 X à 4-5 CH	Moyenne 7-9 CH	Haute 15-30 CH

Tab. 4. **Analogie et hauteur de dilution.**

Exemple : Arnica, remède homéopathique de traumatismes, sera pris :

- en 4 ou 5 CH en cas de coup localisé récent ;
- en 7 ou 9 CH pour un choc plus important ou ancien ;
- en 15 CH en cas d'accident de voiture, choc opératoire ;
- en 30 CH en cas de perte d'un être cher.

Cette différence de niveau d'action explique que les paliers de dilution ne sont pas interchangeables : une 4 CH ne peut pas être donnée à la place d'une 15 CH mais peut remplacer une 5 CH.

Certains médicaments sont définis par leur sens d'action : les hautes dilutions de Silicea et Sulfur augmentent les suppurations, les basses dilutions les freinent. Ces médicaments sont difficiles à conseiller à l'officine.

Fréquence d'administration

Le médicament homéopathique est un stimulant spécifique de la réaction de défense d'un organisme sensibilisé : dès que se manifeste un changement favorable, il faut espacer les prises puis les cesser en fonction du caractère plus ou moins chronique de l'affection.

▸ Basses dilutions

D'une part, elles ont une action courte, d'autre part, dans une maladie aiguë, l'action du médicament s'épuise d'autant plus rapidement que la maladie est plus intense. Les prises se feront 2 à 6 fois par jour en espaçant selon amélioration. La forme utilisée est la forme granules.

Exemple : lors d'une angine avec des signes peu caractéristiques, prendre en alternance toutes les deux heures Belladonna 5 CH et Mercurius solubilis 5 CH.

▸ Moyennes dilutions

Elles sont très souvent utilisées dans les maladies aiguës, quand les signes indicateurs sont nets, et dans les maladies chroniques fonctionnelles ou lésionnelles.

Granules et globules sont utilisés en fonction de la fréquence de prescription : plus d'une fois par jour, préférer les granules ; une fois par jour sur une courte durée ou moins d'une fois par jour sur une durée plus prolongée, les doses-globules sont plus pratiques.

▸ Hautes dilutions

Leur action est plus longue, profonde et durable. Elles sont le plus souvent prescrites par le médecin car elles nécessitent un haut degré de similitude. Une haute dilution mal choisie peut être inefficace ou entraîner une aggravation réactive passagère à éviter chez un malade fragile ou une personne âgée. Il y a cependant des exceptions et certains médicaments homéopathiques peuvent être conseillés à haute dilution à l'officine : Apis 15 CH (piqûre de guêpe, entorse), Arnica 15 à 30 CH après une intervention chirurgicale, un deuil, Lac caninum 15 CH et Ricinus 30 CH pour tarir la sécrétion de lait, par exemple.

Les hautes dilutions sont utilisées :

- dans certains cas aigus et en situation d'urgence ;
  Exemples :
  - traumatisme des terminaisons nerveuses avec irradiation le long du nerf, Hypericum 15 CH, 5 granules 3 à 4 fois par jour ;
  - entorse : appliquer de la glace et donner Apis 15 CH, 5 granules toutes les 15 minutes la première heure avec Arnica 15 CH, deux doses à 6 heures d'intervalle puis passer à Bryonia et Ruta.
- en traitement de fond sur une longue période dans les maladies chroniques (eczéma, arthrose, etc.) : le médicament de fond est souvent donné une fois par semaine.

Si la prescription est quotidienne, les granules seront utilisés, si la prescription est plus espacée, préférence est donnée aux doses-globules.

Conseils de prise des médicaments homéopathiques destinés à la voie orale

La voie préférentielle d'absorption des médicaments homéopathiques destinés à la voie orale est la voie sublinguale (sous la langue), ce qui permet un passage direct dans la circulation sanguine. Le médicament homéopathique n'étant présent qu'à

l'état de traces, il doit être pris dans une bouche propre à distance des repas : 15 minutes avant ou 1 heure après une prise alimentaire. Il faut éviter de le prendre en même temps que de la menthe qui diminue son absorption. Si plusieurs médicaments sont prescrits, il vaut mieux les prendre en alternance plutôt qu'en même temps. Ces médicaments doivent être conservés à l'abri des substances volatiles (parfums, solvants).

Granules

La quantité de granules par prise est de 3 à 5 à laisser fondre sous la langue. Le nombre de cinq est souvent retenu chez le jeune enfant pour avoir une action optimale compte tenu du fait qu'il croque souvent les granules, les avale ou ne les garde que peu de temps dans la bouche. Chez le nourrisson, il est possible de les glisser entre la joue et la gencive en le maintenant en position assise ou en le prenant dans les bras pour éviter une fausse route. En cas de prises répétées d'un même médicament dans la journée, les granules peuvent être pris au biberon, après les avoir dissous dans de l'eau peu minéralisée (100 mL pour 20 granules), mais leur dissolution est lente. Il faut éviter de prendre les granules avec les doigts pour des raisons d'hygiène : se servir du bouchon doseur ou d'une petite cuillère pour les bébés.

Globules

La dose-globules est à prendre en une fois sous la langue. Pour le nourrisson, faire dissoudre le contenu de la dose dans un demi-verre d'eau plate peu minéralisée et donner au biberon.

La surface de contact avec la muqueuse est plus importante avec les globules qu'avec les granules d'où une meilleure absorption mais, faute de dose-globules, elle peut être remplacée par 10 granules de la même dilution.

Comprimés

Ils doivent être croqués avant de les laisser fondre sous la langue.

Gouttes

Elles seront dissoutes dans un peu d'eau peu minéralisée et gardées sous la langue avant d'avaler.

Délai d'action de la médecine homéopathique

- Dans les cas aigus, l'homéopathie agit rapidement : dès la sixième à la douzième heure, il doit y avoir une amélioration, sinon il convient de changer de médicament.
- Dans les cas chroniques, des modifications interviennent dès la première semaine de traitement, l'amélioration durable après quelques semaines. Mais la guérison est d'autant plus longue à obtenir que la maladie est ancienne.

- des remèdes de drainage pour « nettoyer » le terrain en 3 X à 5 CH ;
- des remèdes de traitement de fond : En 7 à 15 CH à prendre 2 fois par semaine le soir ;
- des doses de traitement de fond en 15 ou 30 CH à prendre le dimanche (un jour sans autre prise de médicaments).

Le traitement de fond correspond à des médicaments de la diathèse, de la constitution, du tempérament, des remèdes étiologiques et de causalité et, éventuellement, de type sensible. Les médicaments choisis ont une action longue, profonde, lente et étendue.

Ordonnance du complexiste

Le complexisme correspond à la prescription de formules composées : plusieurs médicaments sont associés dans une même préparation galénique. Il peut s'agir de préparations magistrales, de spécialités ou de formule de prescription courante (FPC).

Préparations magistrales

Exemple : formule prescrite en cas de constipation : Chelidonium, Alumina, Opium, Plumbum, Natrum mur en 4 CH à parties égales qsp 1 flacon de 30 mL.

Posologie : 10 gouttes avant les trois repas, puis 2 fois par jour, puis le soir au coucher au fur et à mesure de l'amélioration.

Spécialités et formules de prescription courante (FPC)

Elles ont surtout utiles en conseil et en automédication. Les remèdes qui y sont associés sont le plus souvent en basse et moyenne dilution.

Association homéopathie et allopathie

Elle est possible car ces deux thérapeutiques agissent à des niveaux et par des mécanismes d'action différents.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. **Quels sont les trois principes fondamentaux de la théorie homéopathique ?**
2. **Quels sont les deux grands types de dilution homéopathique et quelles sont leurs différences essentielles ?**
3. **Qu'est-ce qu'une pathogénésie ? À quoi sert-elle ?**
4. **À quelle dilution correspond la 4 CH ?**
5. **Cochez la ou les bonnes affirmations.**
   CH signifie :
   a) centésimale homéopathique ;
   b) centésimale hahnemanienne ;
   c) centième homéopathique.

En homéopathie, la posologie dépend :
a) de la hauteur de dilution ;
b) de la répétition des prises ;
c) du nombre de granules par prise.
Une teinture mère de drogue d'origine végétale :
a) est synonyme de teinture d'origine végétale ;
b) a pour abréviation TM ;
c) est une souche ;
d) a un rapport drogue végétale-extrait de 1/5.

6. Quel est le point commun entre : sérum de Yersin, Influenzinum, Vaccinotoxinum ?

7. Chassez l'intrus : psore, tuberculinisme, fluorique, sycose.

8. Retrouvez la bonne dilution lorsque Staphysagria est prescrit pour :

a) des douleurs abdominales suite à une punition	15 CH
b) un orgelet	9 CH
c) une insomnie suite à une vexation, une injustice où la personne n'a pas pu s'expliquer	5 CH

■ *Réponses*

1. *Les trois principes fondamentaux de l'homéopathie : similitude, infinitésimalité, individualisation du malade.*

2. *Les deux grands types de dilutions homéopathiques sont les dilutions hahnemaniennes et korsakoviennes.*
   - *Les dilutions hahnemaniennes sont au 1/10 (DH) ou au 1/100 (CH). Elles nécessitent un flacon neuf pour chaque dilution avec mesure précise de la quantité de souche pour la première dilution, puis de dilution et de solvant.*
   - *Les dilutions korsakoviennes utilisent un seul flacon pour une série de dilutions de la même souche. Le flacon est vidé par aspiration ou retournement et on estime qu'il reste 1 % de souche pour la première dilution puis de dilution pour les dilutions suivantes et on complète avec 99 parties de solvant.*

3. *Une pathogénésie est un recueil pour chaque médicament homéopathique des symptômes précis qu'elle provoque et provenant :*
   - *de cas d'intoxications volontaires ou accidentelles ;*
   - *d'expérimentations chez l'homme sain réalisées avec des doses pondérales non toxiques et progressivement croissantes ;*
   - *d'observations faites par les médecins homéopathes chez leurs malades.*

   L'ensemble des pathogénésies forme La Matière médicale homéopathique. Les pathogénésies servent à déterminer le médicament dont le tableau réactionnel expérimental coïncide avec le tableau réactionnel clinique du malade : c'est l'application de la loi de similitude.

4. *La 4 CH correspond à une dilution de 1/100 000 000.*

5. *CH : b). Posologie : a) et b). Teinture mère : b) et c).*

6. *Tous sont des biothérapiques.*

7. *Fluorique correspond à une constitution alors que psore, tuberculinisme et sycose correspondent à des diathèses.*

8. *Staphysagria : a) en 9 CH (symptômes généraux et étiologiques) ; b) en 5 CH (symptômes locaux) ; c) en 15 CH (symptômes généraux et psychiques avec notion d'étiologie).*

CAS DE COMPTOIR

Questions

1. **Le Dr Vannier a prescrit Pulsatilla 9 CH ; il n'y en a pas en stock. Pouvez-vous délivrer à la place Pulsatilla 5 CH ? De même, pouvez-vous remplacer Ipeca 4 CH par Ipeca 5 CH ?**

2. **M. Agaric ne doit pas mélanger alcool et médicaments. Il vous demande de l'Aloe composé : qu'allez-vous délivrer ?**

3. **Commentaire d'ordonnance. M. Plantain arrive avec l'ordonnance suivante :**
   - Prendre tous les jours sauf le dimanche :
     – Agaricus 7 CH, 3 granules au réveil ;
     – Selenium 5 CH, 3 granules avant les deux repas ;
     – Arsenicum album 7 CH, 3 granules au coucher.
   - Le dimanche, ne prendre que :
     – Lycopodium 15 CH ;
     – Silicea 15 CH ;
     – Natrum mur 15 CH.

   Une dose au lever en alternant. Pour un mois à renouveler.
   M. Plantain vous demande en plus un dentifrice mentholé pour donner une bonne haleine.
   Combien de tubes de granules et combien de doses allez-vous délivrer ? Quels conseils de prises lui donner, y compris pour le dentifrice demandé ? Quelle est l'orientation de son médecin ? À quoi correspondent les doses ?

4. **Mme Anémone, enceinte, souffre de nausées dues à sa grossesse ; pouvez-vous lui conseiller de l'homéopathie pour la soulager ?**

5. **Certains livres d'homéopathie conseillent une dose de Sulfur 9 CH ou 15 CH en cas de grippe ; pouvez-vous sans risque le conseiller également à l'officine ? Qu'en est-il pour Phosphorus ?**

6. **M. Senega demande un remède homéopathique pour son rhume. Quelles questions lui poser avant de lui proposer un médicament ?**

7. **En septembre, Madame Cyclamen se présente avec une ordonnance d'homéopathie pour son fils âgé de 5 ans. Elle vous explique que, sur les conseils de son entourage, elle s'est décidée à emmener son fils chez un homéopathe car il a un début de rhinopharyngite et qu'il en fait à répétitions. Si elle a à peu près compris comment prendre ces remèdes, en revanche elle n'a pas osé demander à quoi ils servaient. Pouvez-vous l'aider à comprendre et lui rappeler comment utiliser ces médicaments ? Le choix des dilutions est-il justifié ?**

- *Arsenicum album traite l'écoulement nasal (écoulement aqueux, abondant, brûlant). Il est prescrit en 5 CH car il s'agit d'un symptôme local. Cependant en cas de rhume, il est fréquent dans les livres d'homéopathie grand public de voir les médicaments proposés en 9 CH, cette dilution couvrant l'ensemble des symptômes et n'exposant pas aux risques courus en basse dilution avec des médicaments tels Pulsatilla, Mercurius solubilis...*

Le médecin a prescrit 3 à 6 prises par jour : les prises seront fréquentes le premier jour de traitement puis espacées au fur et à mesure de l'amélioration de la rhinorrhée.

- *Belladonna est destiné à traiter la fièvre (fièvre élevée autour de 39° avec sueurs, abattement entrecoupé d'épisodes d'agitation) ; le traitement est ici limité à 3 jours. Si la fièvre ne baisse pas en 48 heures, Madame Cyclamen devra rappeler le médecin pour qu'il envisage de changer de médicament.*

La dilution choisie est la 7 CH car la fièvre est un symptôme général. Conseiller d'alterner Belladonna et Arsenicum plutôt que de les prendre ensemble. La dose en 15 CH a pour but de prévenir d'éventuelles crises convulsives ou de délires nocturnes c'est-à-dire des manifestations psychiques d'où le choix d'une dilution élevée.

- *Les doses de Calcarea carbonica correspondent au traitement de fond de l'enfant prenant en compte sa constitution (type carbonique, enfant au visage rond, transpirant facilement de la tête, au squelette solide, sujet aux rhinopharyngites sur fond de rhume). La dilution retenue est élevée (15 CH) car elle est destinée à avoir une action étiologique de sorte que l'enfant fasse moins souvent des rhinopharyngites.*

La posologie est de 1 dose par semaine : pour que cette dose ne soit pas oubliée, conseiller à la maman de la donner un jour fixe de la semaine, par exemple le samedi au réveil. L'enfant est alors à jeun et l'absorption sub-linguale sera optimale. De plus cette prise au réveil est préférable quand cela est possible, à une prise au coucher pour éviter un contact prolongé au cours de la nuit du sucre des granules et globules avec les dents, ce qui favorise les caries.

La suite du traitement est un traitement immunostimulant classique qui complète le traitement de fond et destiné à diminuer le nombre et l'intensité des épisodes infectieux ORL plus fréquents en automne et en hiver.

- *Ribes nigrum (cassis) et Rosa canina (églantier) sont des gemmothérapiques très utilisés en pédiatrie pour favoriser la réponse immunitaire. Ribes nigrum est également corticostimulant et doit donc être pris le matin pour respecter la chronobiologie de la surrénale. En France, la seule forme actuellement disponible de gemmothérapiques est la dilution homéopathique 1D : comme tout médicament homéopathique, ils doivent donc être pris à distance des repas et les gouttes diluées dans un demi-verre d'eau d'autant qu'ils contiennent un peu d'alcool. Les jours de prise seront du lundi au vendredi (5 jours par semaine) de façon à ne pas les prendre en même temps que les doses.*
- *Thymuline (hormone thymique de synthèse) joue un rôle dans la réponse immunitaire au-delà de la 7 CH.*
- *Influenzinum est un biothérapique couramment utilisé dans la prévention homéopathique de la grippe car il stimule l'immunité en 9, 15 ou 30 CH.*

Conseiller de prendre ces doses le dimanche matin au réveil (l'enfant est à jeun, sa bouche est « propre »).

- *Continuer Calcarea carbonica le samedi matin au réveil. En règle générale les doses de traitement de fond se prennent les jours où aucun autre traitement homéopathique n'est prévu pour ne pas gêner leur action en profondeur.*

Législation pharmaceutique

CHAPITRE 1

La pharmacie

La pharmacie est un lieu où se préparent et se vendent des médicaments. On parle souvent aussi d'« officine ». C'est un commerce très réglementé dont l'ensemble des lois et règlements se trouve rassemblé dans le CSP : le Code de la santé publique.

Ce code comprend deux parties :

- une partie législative dont les articles sont précédés de la lettre L. (ex. : article L. 5111-1) ;
- une partie réglementaire dont les articles sont précédés de la lettre R. (ex. : article R. 5000).

Par ailleurs, certains produits ne peuvent être vendus que dans le cadre de la pharmacie, c'est ce que l'on appelle le « monopole pharmaceutique » : ce monopole est un monopole légal décidé par le législateur ; il s'agit de l'article L. 4211-1 du CSP ; il énumère les produits et les objets entrant dans le monopole pharmaceutique :

« Sont réservés aux pharmaciens, sauf les dérogations prévues aux articles du présent livre :

1° la préparation des médicaments destinés à la médecine humaine ;

2° la préparation des objets de pansements et de tous les articles présentés comme conformes à la *Pharmacopée*, la préparation des insecticides et acaricides destinés à être appliqués sur l'homme, la préparation des produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles oculaires de contact ainsi que la préparation des produits et réactifs conditionnés en vue de la vente au public et qui, sans être visés à l'article L. 5111-1, sont cependant destinés au diagnostic médical et à celui de la grossesse ;

3° la préparation des générateurs, trousses ou précurseurs mentionnés à l'article L. 5111-1 ;

4° la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des médicaments, produits et objets mentionnés aux 1°, 2° et 3° ci-dessus ;

5° la vente des plantes médicinales inscrites à la *Pharmacopée* sous réserve de dérogations établies par décret ;

6° la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires ;

7° la vente au détail et toute dispensation au public des aliments lactés diététiques pour nourrissons et des aliments de régime destinés aux enfants du premier âge, dont les caractéristiques sont fixées par arrêté conjoint du ministre chargé de la Santé et du ministre chargé de la Consommation ;

8° la fabrication et la vente en gros des drogues simples et des substances chimiques destinées à la pharmacie sont libres à condition que ces produits ne soient jamais

Les préparations magistrales doivent au cours de leur réalisation respecter la loi Talon (décrets du 25 février 1982 et du 22 septembre 1982 et arrêté du 25 octobre 1995).

Cette loi interdit entre autres :

- la prescription par un médecin et la réalisation par un pharmacien ou un préparateur d'une préparation magistrale associant des principes actifs appartenant aux deux groupes de substances cités ci-dessous. Prenons, par exemple, une association interdite : *spironolactone + méprobamate ;*
- le déconditionnement d'une spécialité contenant des substances vénéneuses, même à doses exonérées, pour la réalisation d'une préparation magistrale, sauf s'il s'agit d'une spécialité destinée à l'application sur la peau.

Attention : depuis le 18 mai 2006, l'Afssaps a interdit l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant des extraits thyroïdiens ou des hormones thyroïdiennes ; le troisième groupe disparaît donc de cette loi.

Loi Talon : « Il est interdit d'incorporer dans une même préparation des substances figurant sur une liste limitative et appartenant à l'un des deux groupes différents de cette liste. ».

▹ ***Groupe des diurétiques***

Acétazolamide
Acide étacrynique
Acide tiénilique
Altizide
Ambuside
Amiloride
Bendrofluméthiazide
Benzthiazide
Bumétanide
Buthiazide
Canrénone
Chlorexolone
Chlorothiazide
Chlortalidone
Clopamide
Cyclopenthiazide
Cyclothiazide
Éthiazide
Furosémide
Hydrochlorothiazide
Indapamide
Mébutizide
Méfruside
Méralluride
Méthylchlorothiazide
Méticrane
Métolazone
Polythiazide
Spironolactone
Téclothiazide
Triamtérène
Trichlorméthiazide

▹ ***Groupe des psychotropes***

Acépromazine
Acéprométazine
Alimémazine
Benpéridol
Bromazépam
Butobarbital
Chlordiazépoxide
Chlorpromazine
Chlorprothixène
Clobazam
Clonazépam
Clorazépate
Clotiapine Cloxazolam
Cyamépromazine
Diazépam
Dibenzépine
Difébarbamate
Diproprimazine
Dropéridol
Estazolam
Étymémazine
Fébarbamate
Fluanisone
Flunitrazépam
Flupentixol
Fluphénazine
Flurazépam
Halopéridol
Hydroxyzine
Lévomépromazine
Lithium
Lorazépam
Médazépam
Méprobamate
Mésoridazine
Mopérone
Nitrazépam
Oxazépam
Oxyfénamate
Penfluridol
Périmétazine
Perphénazine
Phénobarbital
Pimozide
Pinazépam

Pipampérone
Pipotiazine
Prazépam
Prochlorpérazine
Profénamine
Promazine
Propériciazine
Propizépine
Sécobarbital
Sulpiride
Témazépam
Tétrazépam
Thiopropérazine
Thioridazine
Tofisopam
Triazolam
Trifluopérazine
Triflupéridol
Triflupromazine
Valnoctamide

▸ Produit officinal divisé

« Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrits par la *Pharmacopée*, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés, soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui les met en vente ». Actuellement, ils sont la plupart du temps conditionnés par le laboratoire pharmaceutique lui-même ; nous citerons les sachets de permanganate, la pommade à l'oxyde de zinc.

▸ Spécialité pharmaceutique

« Tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale ». Il s'agit donc de la majorité des médicaments vendus tous les jours dans les officines, élaborés en grand nombre dans l'industrie pharmaceutique, et qui possèdent pour la plupart des noms de fantaisie.

▸ Médicament immunologique

Tout médicament pouvant être soit un *allergène* (destiné à identifier ou provoquer une modification de la réponse immunologique à un allergisant), soit un *vaccin*, une *toxine* ou un *sérum* (destinés à provoquer une immunité active ou passive).

▸ Médicament radiopharmaceutique

Le médicament radiopharmaceutique est défini dans le CSP comme étant « tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales ».

▸ Médicament homéopathique

« Tout médicament obtenu à partir de produits, substances ou compositions appelés souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par *La Pharmacopée européenne*, *La Pharmacopée française* ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre état membre de la Communauté européenne. Un médicament homéopathique peut contenir plusieurs principes actifs ».

▸ Médicament générique

Une spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique.

Toute spécialité de référence appelée « princeps » peut être remplacée par son générique s'il existe : la spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique ; les différentes formes orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique.

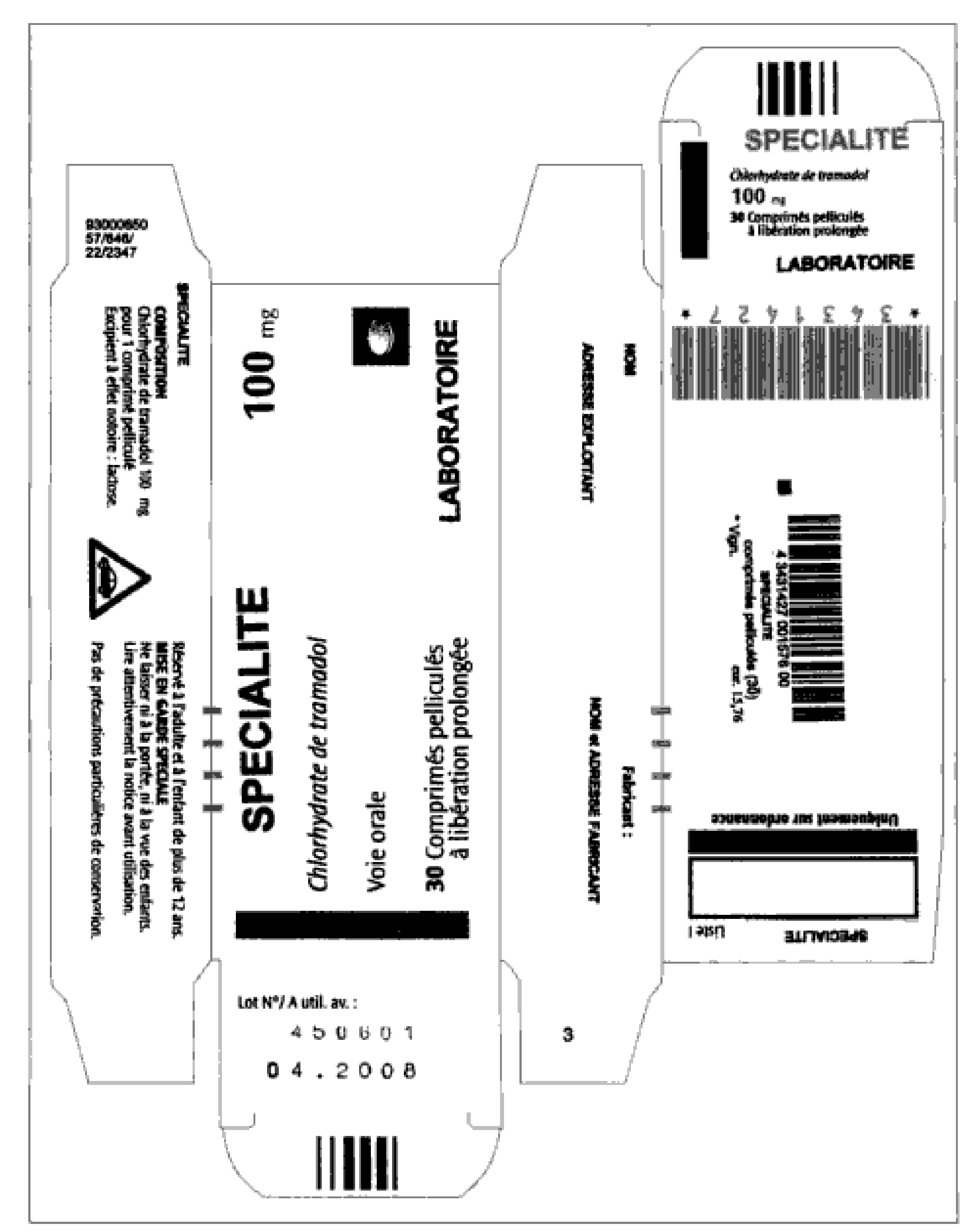
Un médicament générique est donc la stricte copie d'un médicament original dont le brevet est tombé dans le domaine public. Lors de la mise en œuvre d'une nouvelle molécule, le laboratoire dépose un brevet auprès de l'INPI (Institut national de la

propriété industrielle) qui lui permet d'avoir l'exclusivité du médicament issu de cette molécule pendant vingt ans.

	Spécialités pharmaceutiques	Excipient(s) à effet notoire
R	SECTRAL 400 mg, comprimé pelliculé, laboratoires Spécia, laboratoire Aventis (exploitant), 322 077-1 : boîte de 30 comprimés	Amidon de blé, lactose
G	ACEBUTOLOL ARROW 400 mg, comprimé pelliculé sécable, Arrow Génériques, 359 497-4 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL BIOGARAN 400 mg, comprimé pelliculé, Biogaran, 352 841-1 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL EG 400 mg, comprimé pelliculé, EG Labo Laboratoires EuroGenerics, 354 665-6 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL G GAM 400 mg, comprimé pelliculé sécable, laboratoires G GAM, 359 503-4 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL GNR 400 mg, comprimé enrobé, Sandoz, 350 676-3 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL IREX 400 mg, comprimé pelliculé sécable, laboratoires Irex, 359 494-5 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL MERCK 400 mg, comprimé pelliculé, Merck Génériques, 350 209-6 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL IVAX 400 mg, comprimé pelliculé, laboratoire Ivax SAS, 359 500-5 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL QUALIMED 400 mg, comprimé pelliculé, laboratoire Qualimed, 358 770-9 : boîte de 30 comprimés	Lactose
G	ACEBUTOLOL RATIOPHARM 400 mg, comprimé enrobé, Ratiopharm GmbH, laboratoire Ratiopharm (exploitant), 348 171-5 : boîte de 30 comprimés	Lactose

- la composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou pour un poids déterminé ;
- la forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prise ;
- la liste des excipients à effet notoire (tous les excipients seront mentionnés s'il s'agit d'une préparation injectable ou d'un collyre) ;
- le mode et parfois la voie d'administration ;
- la mention « Ne pas laisser à la portée des enfants » ;
- une mise en garde spécifique au médicament si nécessaire ;
- le numéro de lot de fabrication ;
- les précautions particulières de conservation et d'élimination du produit s'il y a lieu ;

Fig. 1. **Étiquetage d'une spécialité.**



- le nom et l'adresse de l'entreprise qui exploite le médicament (ou du laboratoire fabricant) ;
- le numéro d'AMM (autorisation de mise sur le marché) ;
- l'indication thérapeutique dans le cas de médicaments non soumis à prescription ;
- le prix de vente au public ;
- les conditions de remboursement.
- *Dans le cas particulier des médicaments entraînant une altération de la vigilance*, on trouve en plus un pictogramme triangulaire représentant une voiture de couleur différente en fonction du niveau de modification de l'attention. Exemples de médicaments en fonction des niveaux :
  - niveau 1 (jaune) : les antiémétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
  - niveau 2 (orange) : les insulines, les antalgiques de niveau 2 et 3, les antiparkinsoniens, les antimigraineux ;
  - niveau 3 (rouge) : les hypnotiques.

Fig. 2. **Les pictogrammes en fonction des niveaux de risque d'altération de la vigilance.**



NIVEAU 1 (jaune) :
La prise du médicament ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules mais nécessite que les patients soient informés avant de prendre le volant.



NIVEAU 2 (orange) :
La prise du mécicament peut parfois remettre en cause l'aptitude à la conduite de véhicules et nécessite l'avis d'un professionnel de santé. Les conseils du médecin prescripteur et du pharmacien dispensateur sont essentiels.



NIVEAU 3 (rouge) :
Lors de l'utilisation du médicament, la conduite de véhicules est formellement déconseillé.

▹ ***Cas des préparations magistrales***

Il faut considérer deux cas distincts :

- premier cas : la préparation ne comporte pas de principe actif appartenant à une liste de substances vénéneuses ou à des doses exonérées. L'étiquette est blanche et comporte les mentions obligatoires suivantes :

Nom et adresse de la pharmacie Forme pharmaceutique + voie d'administration + dosage en substance(s) active(s) + présence d'excipient à effet notoire Préparation + n° d'ordonnancier Posologie + mode d'emploi Date de fabrication + date limite d'utilisation

- second cas : la préparation comporte un ou plusieurs principes actifs appartenant à une liste de substances vénéneuses.
  - *Voies internes* (nasale, orale, rectale, perlinguale, sublinguale, parentérales, vaginale, urétrale) : étiquette blanche avec mentions obligatoires citées précédemment plus contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites ».
  - *Voies externes* (cutanée, oculaire, auriculaire) : étiquette rouge (mêmes mentions obligatoires que sur l'étiquette blanche) plus mention « Ne pas avaler » plus contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites ».

Fig. 3. **Étiquetage des préparations magistrales.**

Voie interne : liste I, liste II, stupéfiants

Nom et adresse de la pharmacie

Forme pharmaceutique + dosage en substance(s) active(s)
+ présence d'excipient à effet notoire

Nom préparation + numéro ordonnancier

Posologie + mode d'emploi (en toutes lettres pour stup.)

Date de fabrication + date limite d'utilisation

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

Voie externe : liste I, liste II, stupéfiants

Nom et adresse de la pharmacie

Préparation : numéro d'ordonnancier

Posologie + mode d'emploi (en toutes lettres pour stup.)

Date de fabrication

NE PAS AVALER

RESPECTER LES DOSES PRESCRITES

pétales de rose, queues de cerise, reine-des-prés, feuilles de ronce, sureau, tilleul, verveine, violette).
- Les huiles essentielles extraites de l'absinthe, l'armoise, le cèdre, l'hysope, la sauge, la tanaisie, le thuya. Voir liste p. 883 dans partie « Phytothérapie ».
- Les aliments lactés diététiques dont les protéines sont hydrolysées pour nourrissons de moins de quatre mois (Gallia® Ha, Modilac® Ha, Modilac® sans lactose, etc.).
- Les aliments de régime pour nourrissons de moins de quatre mois atteints de troubles métaboliques ou nutritionnels (Diargal, HN 25).

Produits hors monopole

Un arrêté a fixé une liste de produits :
- les articles et accessoires de pansements, d'hygiène, d'orthopédie, de grand appareillage, le matériel nécessaire à l'hospitalisation à domicile des malades ou au maintien des personnes âgées à domicile ;
- les produits, articles, objets et appareils d'optique et d'acoustique médicale ;
- les produits, articles et appareils utilisés dans les soins et l'hygiène buccodentaire ;
- les produits cosmétiques et d'hygiène corporelle ;
- les produits diététiques, de régime et les articles ou accessoires nécessaires à leur utilisation ;
- le pastillage et la confiserie pharmaceutique ;
- les eaux minérales et produits qui en dérivent ;
- les produits et articles destinés à la contraception ;
- les produits et accessoires utilisés en œnologie ;
- les produits chimiques à usage non médicamenteux qui doivent être séparés des médicaments.

Dispositifs médicaux

Un dispositif médical est un instrument, un appareil, un équipement, une matière ou un produit conçus par le fabricant pour être utilisés à des fins médicales ; lorsque ces dispositifs médicaux sont destinés à être implantés dans le corps humain ou introduits dans un orifice naturel, on dit qu'ils sont « implantables ».

Ces dispositifs se partagent en quatre grands groupes :
- les appareils, matériels de traitement et articles pour pansements ;
- les orthèses et prothèses externes ;
- les prothèses internes et implants ;
- les véhicules pour handicapés.

Fig. 4. **Exemple de déclaration de remplacement.**

FICHE DE DÉCLARATION DE REMPLACEMENT

***À retourner** au Conseil régional ou central concerné (D ou E) de l'Ordre des pharmaciens **et** à l'Inspection régionale de la Pharmacie*

Titulaire (ou gérant)	Remplaçant
Mme, Mlle, M. ______	PHARMACIEN
Prénom ______	Mme, Mlle, M. ______
Adresse de l'officine ______	Prénom ______
______	Adresse personnelle ______
Tél. ______ Fax ______	______
sera absent(e) de son officine	Diplômé(e) de la faculté de ______
du ______ au ______	Date de soutenance de thèse ______
et sera remplacé(e) par Mme, Mlle, M. ______	Numéro d'inscription à l'Ordre ______
Prénom ______	Demande d'inscription à l'Ordre du cours, envoyée le ______
	ÉTUDIANT(E) INSCRIT(E) EN ANNÉE DE THÈSE
	Ayant validé sa 5[e] année d'études en vue du diplôme d'État de docteur en pharmacie et un stage de 6 mois de pratique professionnelle dans le cadre du troisième cycle des études.
Fait à	Date du certificat de validation de 5[e] année ______
le	Date et numéro du certificat de remplacement ______
Signature du titulaire (ou gérant) Signature du remplaçant	Délivré par le Conseil régional de ______

▸ Pharmacien gérant

Il existe plusieurs types de gérance.

▹ *Gérance après décès*

Après décès du titulaire d'une officine, le conjoint ou ses héritiers peuvent maintenir l'activité de l'officine pendant une durée maximale de deux ans. Le pharmacien gérant doit justifier de six mois minimum de pratique officinale, ne doit pas exercer d'autre activité professionnelle et doit être inscrit à la section D de l'ordre des pharmaciens.

▹ *Gérance d'une pharmacie à usage intérieur*

Il s'agit d'un pharmacien chargé de la gérance d'une pharmacie qui appartient à un établissement de soins public ou privé, à un service de dialyse à domicile, à un service d'incendie et de secours ou encore à une pharmacie des armées. Son temps de présence ne peut pas être inférieur à cinq demi-journées par semaine.

▹ *Gérance des pharmacies mutualistes et des sociétés de secours minières*

Les gérants exercent leur activité au sein de pharmacies dont les propriétaires sont des responsables de mutuelles ou des sociétés minières. Ils sont des salariés au même titre que les assistants.

Étudiant en pharmacie

▸ Stagiaire

Il s'agit de l'étudiant en pharmacie qui réalise son premier stage au cours de sa formation universitaire ; il ne seconde en aucun cas le pharmacien titulaire ou les pharmaciens qui l'assistent.

De la profession de préparateur en pharmacie

« Est qualifié préparateur en pharmacie toute personne titulaire du brevet professionnel de préparateur en pharmacie » (article L. 4241-4).

Toutefois, certaines personnes peuvent être qualifiées de préparateur si :

- elles ont poursuivi avec succès un cycle d'études les préparant à l'exercice de la profession et qu'elles sont titulaires de certains diplômes ;
- elles ont exercé la profession de préparateur en pharmacie pendant trois ans de manière consécutive ou pendant une période équivalente à temps partiel au cours des dix années précédentes dans un des états membres ou état partie.

Modalités d'exercice

Pharmacien

Tout pharmacien titulaire doit exercer personnellement sa profession et doit exécuter lui-même les actes professionnels ou, sinon, en surveiller attentivement l'exécution. Le pharmacien adjoint a les mêmes fonctions que celles du pharmacien titulaire ; en revanche, il n'a pas la responsabilité de la gestion de l'entreprise. Ils sont tous les deux soumis à une garantie de morale professionnelle.

Préparateur

Les préparateurs en pharmacie sont seuls autorisés à seconder le titulaire de l'officine et les pharmaciens qui l'assistent dans la préparation et la délivrance au public des médicaments destinés à la médecine humaine et vétérinaire. Les préparateurs en pharmacie ne peuvent en aucun cas se substituer à la personne du pharmacien.

Insignes distinctifs

- Pour les pharmaciens diplômés : un caducée, emblème de la pharmacie depuis 1942.
- Pour les préparateurs diplômés : un mortier avec un pilon.

Responsabilités des professionnels

▸ Responsabilité du pharmacien

Le pharmacien est responsable civilement de ses actes et lorsqu'il fait personnellement une erreur entraînant un préjudice à l'un de ses clients, il doit réparation en versant des dommages et intérêts. D'autre part, il est aussi responsable pour l'ensemble de son personnel, c'est-à-dire pour les pharmaciens qui l'assistent et les préparateurs diplômés. Sa responsabilité pénale n'est engagée que pour lui-même.

▸ Responsabilité du préparateur

La responsabilité du préparateur est limitée au plan pénal (article L. 4241-1 du CSP), elle ne concerne que ses propres actes. La loi lui infligera une punition, une peine. Il n'aura pas à réparer le préjudice causé, seul le pharmacien le fera.

CHAPITRE 4
Officine de pharmacie

Définition de l'officine

On entend par « officine » l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés dans le CSP ainsi qu'à la réalisation des préparations magistrales ou officinales.

Pharmacie libérale

L'officine est soumise à des règles commerciales, c'est-à-dire que ce type de commerce doit répondre à un certain nombre d'obligations : être immatriculé au registre du commerce et des sociétés, détenir un livre journal et un livre d'inventaire, détenir un compte bancaire ou postal, cotiser à une caisse professionnelle, se soumettre à la législation fiscale.

Le client d'une officine ne doit pas être sous la pression de techniques de vente le poussant à « surconsommer ».

Pharmacie mutualiste

Il s'agit de pharmacies particulières. Elles sont réservées aux personnes qui se sont regroupées au sein d'une mutuelle destinée à couvrir un certain nombre de risques, dont ceux de la santé. En clair, toute personne adhérente à une mutuelle donnée ou à un regroupement de mutuelles peut être cliente de ce type de pharmacie.

C'est le CSP qui détermine les conditions d'ouverture d'une telle pharmacie et le préfet qui délivre la licence nécessaire à l'installation.

Pharmacie de société de secours minière

Ce type de pharmacie ne s'adresse qu'à la clientèle des mineurs. Ces personnes ont un régime de Sécurité sociale particulier et c'est une société dite « société de secours minière » qui gère ce régime spécial.

Approvisionnement de l'officine

Grossiste répartiteur

C'est le fournisseur principal de l'officine. Un grossiste répartiteur est l'intermédiaire entre le laboratoire fabricant et le pharmacien d'officine. Le choix du grossiste va dépendre d'abord de sa situation géographique en fonction de l'officine et ensuite des avantages commerciaux que le grossiste proposera au titulaire selon les quantités commandées.

CHAPITRE 5

Modalités de délivrance

Prescripteurs

Médecin

Pour exercer sa profession, il doit être titulaire du diplôme français d'État de docteur en médecine ou, s'il est ressortissant d'un état membre de la Communauté européenne, un diplôme, titre ou certificat de médecine délivré par ces états et figurant sur une liste. Les docteurs en médecine ont un large droit de prescription.

Chirurgien-dentiste

Il doit être titulaire du diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire ou de chirurgien-dentiste ou encore d'un diplôme, titre ou certificat de chirurgie dentaire délivré par un des états membres de la Communauté européenne. Les docteurs en chirurgie dentaire ont des capacités de prescription limitées à l'exercice de l'art dentaire.

Sage-femme

Elle doit être titulaire du diplôme français d'État de sage-femme ou d'un diplôme équivalent s'il s'agit d'un ressortissant d'un état membre de la Communauté européenne.

Les sages-femmes ont des capacités de prescription qui se sont élargies grâce à une loi d'août 2004 et un arrêté du 22 mars 2005. Citons les nouveaux produits qu'elles peuvent prescrire : antibiotiques oraux, antalgiques de niveau II, antihypertenseurs, bêtamimétiques, vaccin antihépatite B.

En ce qui concerne les stupéfiants, les sages-femmes peuvent prescrire et utiliser deux ampoules injectables dosées à 10 mg de chlorhydrate de morphine et une ampoule à 20 mg de nalbuphine par patiente.

Classes pharmacologiques	Médicament à l'usage de la mère	Médicament à l'usage de l'enfant	Limitation de prescription du médicament
Antiacides et pansements	Oui	Non	Action locale
Antiseptiques	Oui	Oui	Action locale
Anesthésiques locaux	Oui	Oui	Lidocaïne pour la mère et l'enfant en crème ou patch
Antibiotiques oraux	Oui	Non	Infections basses
Anti-infectieux locaux (antifongiques)	Oui	Non	Pour les vulvo-vaginites

Classes pharmacologiques	Médicament à l'usage de la mère	Médicament à l'usage de l'enfant	Limitation de prescription du médicament
Antispasmodiques	Oui	Non	RAS
Antiémétiques	Oui	Non	RAS
Antalgiques	Oui	Oui	Paracétamol oral et rectal pour l'enfant Paracétamol seul ou associé à la codéine ou au dextropropoxyphène chez la mère ou tramadol, néfopam
Contraceptifs	Oui	Non	Spermicides, œstroprogestatifs oraux, transdermiques et anneau vaginal ; progestatifs oraux, injectables ou implants
Laxatifs	Oui	Non	Voie orale et vit. K1 injectable enfant
Vitamines, sels minéraux	Oui	Oui	
Topiques	Oui	Oui	
Solutés injectables de glucose toute concentration, NaCl isotonique, gluconate de Ca 10 %, bicarbonate iso et semi-molaire	Oui	Oui	
Soluté de Ringer	Oui	Non	
Solutés de remplissage	Oui	Non	Pour état de choc
Éphédrine injectable	Oui	Non	1 amp. de 30 mg par patiente
Antihypertenseurs	Oui	Non	Nifédipine, labétalol, nicardipine orale en renouvellement de prescription
Ocytociques	Oui	Non	Ocytocine
Bêtamimétiques	Oui	Non	Voie orale si renouvellement de prescription
Blocage de la lactation	Oui	Non	
Immunoglobulines anti-D	Oui		
Vaccin antirubéolique	Oui	Non	
Collyres anti-infectieux	Non	Oui	Sans anesthésiques, corticoïdes et vasoconstricteurs
Adrénaline		Oui	En cas d'urgence, en SC, dans l'attente du médecin
Anti-hépatite B		Oui	Vaccin et immunoglobulines

Tab. 3. **Capacités de prescription des sages-femmes.**

Pédicure-podologue

Il doit posséder le diplôme d'État et être inscrit à l'ordre des pédicures-podologues. Sa capacité de prescription se limite à l'usage externe avec une liste limitative de produits : antiseptiques, antifongiques, hémostatiques, anesthésiques, kératolytiques, verrucides, produits à visée adoucissante, asséchante, calmante, cicatrisante.

Directeur et directeur adjoint de laboratoires d'analyses médicales

Ce sont des docteurs en pharmacie ou en médecine qui n'ont le droit de prescrire que dans le cadre de l'exercice de la biologie médicale.

Docteur en médecine vétérinaire

Il est titulaire du diplôme d'État de docteur en médecine vétérinaire ou d'une équivalence de l'un des états membres de la Communauté européenne. Sa capacité de prescription se rapproche de celle d'un docteur en médecine humaine mais pour les animaux.

Masseur-kinésithérapeute

Il est titulaire du diplôme d'État de masseur-kinésithérapeute. Dans le cadre de l'exercice de ses compétences, sa capacité de prescription est, ici aussi, limitée à certains dispositifs médicaux comme cannes, béquilles, déambulateurs, fauteuils roulants, ceintures de soutien lombaire, bandes et orthèses de contention, collecteurs d'urines, étuis péniens, embouts de cannes, matelas et coussins antiescarres, etc.

Capacités de prescription des masseurs-kinésithérapeutes

1. Appareils destinés au soulèvement du malade : potence et soulève-malades ;
2. Matelas d'aide à la prévention des escarres en mousse de haute résilience type gaufrier ;
3. Coussins d'aide à la prévention des escarres en fibres siliconées ou en mousse monobloc ;
4. Barrières de lits et cerceaux ;
5. Aide à la déambulation : cannes, béquilles, déambulateurs ;
6. Fauteuils roulants à propulsion manuelle de classe 1, à la location pour des durées inférieures à 3 mois ;
7. Attelles souples de correction orthopédique de série ;
8. Ceintures de soutien lombaire de série et bandes-ceintures de série ;
9. Bandes et orthèses de contention souple élastique des membres de série ;
10. Sonde ou électrode cutanée périnale pour électrostimulation neuromusculaire pour le traitement de l'incontinence urinaire ;
11. Collecteurs d'urines, étuis péniens, pessaires, urinal ;
12. Attelles souples de posture ou de repos de série
13. Embouts de cannes ;
14. Talonnettes avec évidement et amortissantes ;
15. Aide à la fonction respiratoire : débitmètre de pointe ;
16. Pansements secs ou étanches pour immersion en balnéothérapie.

Fig. 5. **Ordonnance type.**

NOM
ADRESSE DU PRESCRIPTEUR

DATE DE PRESCRIPTION

NOM, PRÉNOM, ÂGE, SEXE du patient

Poids obligatoire pour l'enfant, facultatif pour l'adulte, dépend du traitement

SPÉCIALITÉS :

dénomination, posologie, mode d'emploi,
quantité à délivrer (ou d'après la posologie), durée du traitement et parfois le nombre de renouvellements.

PRÉPARATIONS :

Formule complète avec quantités en unités de masse ou de volume, quantité prescrite, mode d'emploi, durée du traitement et éventuellement nombre de renouvellements.

Signature du prescripteur

Exécution de l'ordonnance

Tout professionnel de la pharmacie doit vérifier que toutes les mentions obligatoires sont présentes avant la délivrance des produits. D'autre part, c'est à lui que revient la responsabilité de mettre en évidence, s'il y a lieu, contre-indications et interactions médicamenteuses. La finalité du diplôme de préparateur en pharmacie et de docteur en pharmacie est de pouvoir délivrer une ordonnance en toute sécurité.

Dans le cas où l'un des membres de l'équipe officinale constaterait une erreur au sein de l'ordonnance, le pharmacien est tenu de contacter le prescripteur. Soit le prescripteur confirme sa prescription et il devra alors noter sur l'ordonnance qu'il confirme sa prescription, soit il modifiera lui-même la prescription. Toutefois, si le pharmacien considère qu'une telle délivrance serait néfaste pour le malade, il est en droit de refuser la délivrance et de le signaler au prescripteur (article R. 5015-60 du CSP).

Après vérifications, les membres de l'équipe officinale dispensatrice de médicaments devront procéder à un certain nombre de formalités administratives variables en fonction des médicaments prescrits :

- premier cas : le médicament appartient à une liste de substances vénéneuses. Il faudra lui attribuer un numéro d'enregistrement après l'avoir inscrit sur un registre appelé « ordonnancier ». Certains renseignements doivent être notés sur ce registre :
  - nom et adresse du prescripteur ;

- nom et adresse du malade ;
- date de délivrance ;
- dénomination du médicament ou formule de la préparation ;
- quantités délivrées.

Ce numéro d'enregistrement à l'ordonnancier sera reporté sur l'ordonnance ainsi que le timbre de l'officine, la date d'exécution de l'ordonnance et les quantités délivrées ;

- second cas : le médicament ne possède pas de substances vénéneuses dans sa composition ; il suffira d'apposer sur l'ordonnance le timbre de l'officine, la date d'exécution et la quantité délivrée.

Une ordonnance peut être honorée à condition que la prescription date de moins de trois mois. D'autre part, toute délivrance ne peut se faire que pour une durée maximale d'un mois renouvelable au maximum un an, exception pour les contraceptifs oraux, les antihypertenseurs par exemple qui peuvent être délivrés en une fois pour trois mois.

Portage et dispensation à domicile

Portage à domicile

Le portage est le fait, pour un client, de se faire livrer les médicaments par l'intermédiaire d'un coursier. Dans le cas du portage par un coursier, le pharmacien est tenu de respecter certaines conditions :

- toute commande doit être remise au coursier en paquet scellé pour éviter toute manipulation extérieure par une autre personne ;
- le paquet devra être opaque de manière à respecter le secret médical et à éviter à quiconque de connaître les médicaments prescrits ;
- le paquet devra être au nom et à l'adresse d'un seul destinataire ;
- le pharmacien devra s'assurer que les conditions de transport sont compatibles avec la bonne conservation des médicaments ou autres produits.

En aucun cas le coursier ne pourra donner des conseils relatifs aux médicaments livrés.

Dispensation à domicile

Il s'agit pour le malade de se faire dispenser ses médicaments à domicile. Cette dispensation est effectuée par un pharmacien de l'officine, titulaire ou non, ou par un membre de l'équipe officinale habilité à la dispensation (préparateur en pharmacie ou étudiant en pharmacie ayant validé sa troisième année d'études).

Cette dispensation ne peut se faire que si le patient est dans l'impossibilité de se déplacer, en raison de son état de santé, de son âge ou de sa situation géographique particulière.

Il y a dans ce cas un véritable acte pharmaceutique puisque c'est une personne compétente, habilitée à la dispensation de médicaments qui se déplace.

Pharmacovigilance

Définition

Elle a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables qui résulte de l'utilisation des médicaments et des produits à usage humain mentionnés dans l'article L. 5111-1 du CSP.

Ses principaux rôles sont :

- la détection après recueil des informations auprès des utilisateurs (médecins, pharmaciens, infirmiers, sages-femmes) ;
- l'alerte en cas de répétitions d'effets sévères pour retrait de lot de médicaments ou d'AMM ;
- la recherche d'effets rarissimes par recoupement d'effets secondaires ;
- l'information des personnels de santé.

Organisation

Il existe un système national de pharmacovigilance qui comprend :

- l'Afssaps ;
- des centres régionaux au nombre de 31 répartis dans des CHU (centres hospitaliers universitaires) ;
- des membres des professions de santé.

Les informations sont recueillies par les 31 centres régionaux et sont transmises à l'Afssaps ; celle-ci évalue les effets indésirables et transmet à son tour l'information au comité national de sécurité sanitaire qui prend les décisions.

Mise en œuvre pratique

En officine, il existe des formulaires réglementaires pour transmettre une information concernant un effet indésirable constaté au centre régional de pharmacovigilance. La mise en œuvre pourra être :

- un retrait d'AMM (Autorisation de mise sur le marché) ;
- une suspension temporaire d'AMM ;
- une restriction d'utilisation (inscription sur une liste de substances vénéneuses) ;
- une modification des conduites d'utilisation (indications, précautions d'emploi, contre-indications).

Tout pharmacien qui a eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné dans le CSP et qu'il a délivré doit le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1.Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage.

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2.Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3.Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4.Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5.Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6.Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

CHAPITRE 6

Réglementation des substances vénéneuses

Statut

On entend par « substances vénéneuses » les substances citées dans l'article L. 5132-2, en particulier les substances dangereuses, les substances stupéfiantes, les substances psychotropes et les substances inscrites sur les listes I ou II des substances vénéneuses.

Lors de leur utilisation, ces substances peuvent provoquer des accidents, ce qui explique pourquoi il existe une législation réglementant leur détention et leur délivrance au public.

Classification

La classification regroupe à la fois les substances et les préparations contenant des substances vénéneuses. L'article du CSP concernant les substances vénéneuses nous dit : « Sont comprises comme substances vénéneuses les substances dangereuses, les substances stupéfiantes, les substances psychotropes et les substances inscrites sur la liste I et II qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects. » Ces substances sont regroupées en trois sections, celles qui concernent la pharmacie se trouvent essentiellement dans la section III.

Substances dangereuses

Elles regroupent les substances ou préparations très toxiques, toxiques, nocives, corrosives, irritantes, cancérigènes, tératogènes et mutagènes.

Substances stupéfiantes

On entend par « substance stupéfiante » une substance capable de provoquer un phénomène de dépendance de telle sorte que le patient est amené à augmenter les doses pour obtenir le même effet au cours du temps. On peut citer la cocaïne, la morphine, le LSD (dérivé de l'acide lysergique), les amphétamines, le cannabis, les hypnotiques.

Substances psychotropes

Une substance psychotrope est une substance qui agit sur l'activité cérébrale. Nous pouvons citer les barbituriques (amobarbital, butobarbital, phénobarbital), les benzodiazépines (diazépam, tétrazépam, lorazépam), les neuroleptiques (butyrophénone).

Substances en liste I et II

Ce sont des substances et des préparations qui présentent pour la santé des risques directs ou indirects ainsi que les médicaments qui contiennent des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale.

▸ Substances de la liste I

Ce sont des substances ou des préparations qui présentent les risques les plus élevés pour la santé.

Exemples : la belladone, la strychnine, le bromoforme pour les substances, les antihypertenseurs, les contraceptifs oraux, les hypnotiques, les neuroleptiques, les antibiotiques pour les médicaments.

▸ Substances de la liste II

Ces substances présentent pour la santé des risques moins importants.

Exemples : l'acide picrique, le chloral, l'éther ainsi que l'eau de laurier-cerise, le sirop de codéine.

Régime particulier des substances vénéneuses

Conditions d'approvisionnement

En ce qui concerne les produits de liste I et II et les stupéfiants, le pharmacien peut s'approvisionner librement, sans aucune contrainte législative, depuis le 7 février 2007.

Conditions de détention

▸ Cas des matières premières

- *Produits de la liste I :* ils doivent être détenus dans des armoires ou des locaux fermant à clé et ne contenant rien d'autre, excepté les substances dangereuses classées en un endroit où toute personne étrangère à la pharmacie n'a pas accès.
- *Produits de la liste II :* ils doivent être détenus séparément de tout produit ou substance, excepté les substances classées comme nocives, corrosives et irritantes.
- *Produits stupéfiants :* qu'il s'agisse des matières premières, des plantes ou des médicaments, les stupéfiants doivent être détenus dans une armoire ou un local fermant à clé et muni d'un système d'alarme ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction.

▸ Cas des spécialités

- *Spécialités des listes I et II :* elles sont généralement rangées avec les autres spécialités, qu'elles soient en liste ou hors liste de substances vénéneuses, sans accès direct du public.
- *Spécialités de la liste des stupéfiants :* les spécialités sont rangées avec les produits en nature dans une armoire ou un local fermant à clé et munis d'un système d'alarme ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction.

Conditions de délivrance

La présence d'une ordonnance est obligatoire.

▸ Ordonnance

▹ *Médicaments hors liste ou sur la liste I ou II des substances vénéneuses*

Elle est classique, munie d'un duplicata, avec toutes les mentions obligatoires citées précédemment.

- La durée du traitement ne peut pas excéder douze mois et le traitement ne peut pas être délivré pour plus d'un mois, sauf exception pour les contraceptifs oraux et les traitements de longue durée.
- Une ordonnance est valable trois mois à compter de la date de prescription ; cette ordonnance sera caduque et ne pourra pas être exécutée passé ce délai.

Sur cette ordonnance devront figurer des mentions obligatoires citées dans le même article du CSP :

- mentions concernant le prescripteur : nom, adresse, téléphone, qualification, numéro d'identification, date et signature ;
- mentions concernant le patient : nom, prénom, âge, sexe, poids et taille si nécessaire ;
- mentions concernant la spécialité : prescrite en toutes lettres, dénomination, dosage, posologie et quantité à délivrer.

Attention : seules les substances stupéfiantes contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation peuvent faire l'objet d'une prescription et donc d'une délivrance.

D'autre part :

- un stupéfiant ne peut pas être prescrit pour plus de 28 jours, cette durée peut être réduite à quatorze ou à sept jours en fonction des produits ;
- la délivrance peut être soumise à fractionnement. Le Fentanyl en patch, par exemple, qui a une durée maximale de délivrance de 28 jours, peut être délivré en deux fois quatorze jours. Si le prescripteur désire une délivrance du produit en une seule fois, il devra mentionner sur l'ordonnance : « Délivrance en une seule fois » ;
- en aucun cas une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments stupéfiants ne peut être établie puis délivrée pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance : « Ordonnance complémentaire à la prescription du ... », ou encore : « Cette ordonnance tient compte de la prescription du ... » ;
- dans le cas d'une prescription de stupéfiant, l'ordonnance ne pourra être exécutée et délivrée dans sa totalité que si le patient se présente à la pharmacie dans les trois jours qui suivent la prescription. Passé ce délai, on ne pourra délivrer que la fraction de traitement restant à courir.
  Exemple : nous sommes le 25 février 2007 et un patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance datant du 21 février 2007 prescrivant un stupéfiant pour une durée de quatorze jours. Le pharmacien ne pourra délivrer le traitement que pour une durée de dix jours, c'est-à-dire à partir du 25 février ;
- on apposera sur l'ordonnance et le duplicata le timbre de l'officine, le numéro d'inscription à l'ordonnancier, la date d'exécution, les quantités délivrées *en unités de prise* et *en toutes lettres*. L'ordonnance et le duplicata seront rendus au malade, la pharmacie conservera pendant trois ans une copie de l'ordonnance originale avec toutes les mentions réglementaires obligatoires ;
- on délivrera la quantité exacte d'unités thérapeutiques correspondant au traitement prescrit, ce qui pourra mener le pharmacien à déconditionner une boîte pour ne délivrer que la quantité strictement nécessaire.

De la même manière que pour les produits des listes I et II, on notera sur le conditionnement le mode d'emploi du médicament.

▸ Renouvellement de l'ordonnance

▹ *Médicaments, produits, préparations de liste I*

Un médicament, produit, préparation appartenant à la liste I des substances vénéneuses n'est pas renouvelable, sauf si le prescripteur mentionne sur l'ordonnance : « À renouveler ». Le terme « à renouveler » signifie que le médicament pourra être renouvelé une fois.

Dans le cas où le prescripteur souhaiterait plusieurs renouvellements, il devra mentionner le nombre de renouvellements ou la durée totale du traitement ; par exemple : « À renouveler deux fois » ou bien « Traitement pour six mois ».

▹ *Médicaments, produits, préparations de liste II*

Tout médicament de liste II peut être renouvelé sur présentation d'une ordonnance à condition que le prescripteur n'ait pas mentionné sur l'ordonnance « Ne pas renouveler » et après un délai déterminé par la posologie et les quantités déjà délivrées.

▹ *Médicaments, préparations de la liste des stupéfiants*

Il est interdit de renouveler des préparations et des médicaments de liste des stupéfiants même si le prescripteur note sur l'ordonnance « À renouveler ».

▸ Registre comptable des stupéfiants

L'entrée et la sortie d'un stupéfiant doivent être inscrites sur un registre spécial appelé *registre comptable des stupéfiants* que toute pharmacie d'officine doit posséder.

Fig. 8. **Registre comptable des stupéfiants.**

Date	Observations															
		E	S	B	E	S	B	E	S	B	E	S	B	E	S	B
		----→			----→			----→			----→			----→		

Depuis le 7 février 2007, un registre comptable des stupéfiants peut exister sous forme informatisée à condition de répondre à des critères spécifiques :

- aucune modification des données ne doit être possible après validation de leur enregistrement ;
- une édition immédiate doit pouvoir être effectuée à la demande de toute autorité de contrôle ;
- chaque page éditée doit porter le nom et l'adresse de l'officine.

Toute inscription doit être faite sans blanc, ni rature, ni surcharge. En général, les entrées et sorties sont faites au fur et à mesure et on établit une balance, c'est-à-dire la différence entre entrée et sortie pour chaque produit tous les mois.

Le registre est conservé dix ans à compter de sa dernière mention.

Médicaments à prescription restreinte

Une classification a été établie pour l'ensemble de ces médicaments particuliers.

▸ Médicaments réservés à l'usage hospitalier (RH)

Il s'agit de médicaments prescrits par des médecins exerçant dans des établissements de santé pour une dispensation réservée aux pharmacies à usage intérieur de ces établissements et pour des malades hospitalisés.

▸ Médicaments à prescription hospitalière (PH)

Ici aussi, les médicaments sont prescrits par des médecins exerçant dans des établissements de santé, établissements de transfusion sanguine ou centres spécialisés de soins aux toxicomanes, mais, en revanche, le médicament pourra être délivré en officine de ville ou à l'hôpital.

▸ Médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH)

Ce sont des médicaments dont la première prescription devra être établie par un médecin exerçant en établissement de santé, dans un établissement de transfusion sanguine ou encore dans un centre de soins aux toxicomanes.

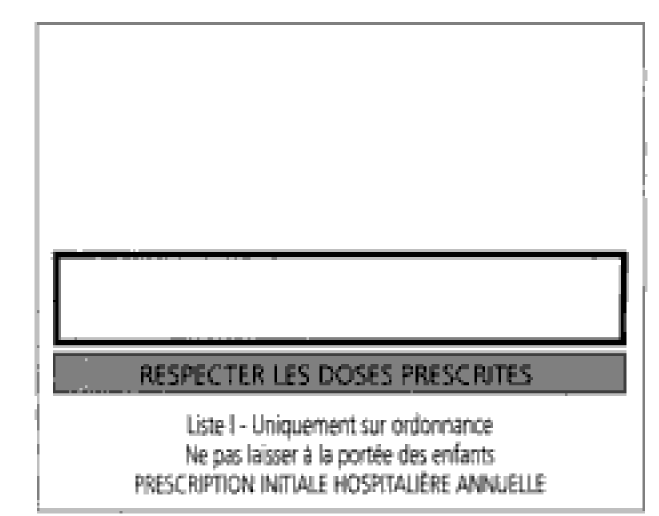
Classe pharmacologique	Spécialité	DCI	Statut
Antirétroviraux INTI nucléosidiques	Retrovir®	Zidovudine (AZT)	PIH 12 mois
	Videx®	Didanosine (DDI)	
	Hivid®	Zalcitabine (DDC)	
	Epivir®	Lamivudine (3TC)	
	Zerit®	Stavudine (D4T)	
	Ziagen®	Abacavir (ABC)	
	Emtriva®	Emtricitabine (FTC)	
	Combivir®	AZT + 3TC	
	Trizivir®	AZT + 3TC + ABC	
	Kivexa®	3TC + ABC	
Antirétroviraux INTI nucléotidiques	Viread®	Ténofovir	PIH 12 mois
Antirétroviraux INNTI non nucléosidiques	Sustiva®	Efavirenz (EFV)	PIH 12 mois
	Viramune®	Névirapine (NVP)	
	Rescriptor®	Delavirdine (DLV)	

Classe pharmacologique	Spécialité	DCI	Statut
Hépatite B	Hepsera®	Adéfovir dipivoxil	PIH6 mois
Interférons	Introna®	Interféron α 2a	PIH 12 mois
	Roféron®	Interféron α 2b	
	Pegasys®	Peginterféron α 2a	PIH 6 mois
	Viraferon®	Peginterféron α 2b	
Hépatite B Autres molécules	Zeffix®	Lamivudine	PIH 6 mois
Hépatite C	Copegus®	Ribavirine	PIH6 mois
	Rebetol®	Ribavirine	
Obésité	Sibutral®	Sibutramine	PIH 12 mois
Substitution de la dépendance aux opiacés	Méthadone®	Méthadone chlorhydrate	PIH + stup. 14 jours
Hyperactivité modérée à sévère chez l'enfant	Concerta® LP Ritaline® Ritaline® LP	Méthylphénidate	PIH + stup. 28 jours
Acromégalie	Somatuline®, Somavert®	Lanréotide, Pegvisomant	PIH 12 mois
Antipsychotique	Leponex®	Clozapine	PIH 12 mois
Leucémie chronique	Fludara®, Glivec®, Litak®	Fludarabine, Imatinib	PIH 6 mois
Psoriasis sévère ou chronique	Raptiva®	Éfalizumab	PIH 6 mois

Tab. 4. **Principaux médicaments à PIH.**

Pour ces médicaments, et après la première délivrance, le patient pourra se rendre chez son médecin généraliste (ou spécialiste en fonction du médicament prescrit) qui renouvellera son traitement pour une durée maximale correspondant à l'AMM du produit. Les médicaments à PIH ont une durée de prescription limitée à trois, six ou douze mois. Passé ces délais, le malade doit retourner chez le médecin hospitalier pour se voir prescrire un nouveau traitement si nécessaire.

Ces médicaments sont signalés sur l'étiquetage du médicament par la mention supplémentaire « Prescription initiale hospitalière » suivie de la durée de validité de la PIH. Leur délivrance se fera en officine de ville après vérification d'un certain nombre de mentions obligatoires :



- *cas d'une première délivrance :* le personnel de la pharmacie devra vérifier que le nom et l'adresse de l'établissement de santé, le nom du médecin prescripteur et sa spécialité si nécessaire sont bien mentionnés ;
- *cas d'un renouvellement :* dans le cadre de la validité de la PIH, le patient peut se voir renouveler sa prescription par un médecin de ville, généraliste ou spécialiste selon l'AMM du médicament. Dans ce cas-là, le patient doit présenter les deux ordonnances, c'est-à-dire la PIH et l'ordonnance du médecin de ville.

Les mentions obligatoires à apposer lors de la délivrance devront être faites sur les deux ordonnances, la PIH et l'ordonnance de renouvellement.

▸ Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS)

Ce type de médicament nécessite une prescription initiale par un spécialiste exerçant en milieu hospitalier ou en ville. Dans le cas d'un renouvellement, la prescription pourra être faite par un médecin, généraliste ou spécialiste selon le médicament.

La dispensation est faite en officine de ville après avoir vérifié si la prescription du médicament est bien établie par le spécialiste qui convient.

▸ Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Ces médicaments ont une prescription subordonnée à la réalisation d'examens périodiques auxquels le patient doit se soumettre : analyses biologiques, tests de grossesse pour les plus fréquents.

Le personnel de l'officine devra être très vigilant sur la réalisation des examens périodiques dont le défaut pourrait avoir des conséquences graves. Nous citerons, à titre d'exemple, l'isotrétinoïne (Roaccutane®, Curacne®, Procuta®).

Médicaments d'exception

Classe pharmacologique	Spécialités	DCI
Antianémiques	Eprex®	Époétine α
	Neorecormon®	Époétine β
	Aranesp®	Darbépoétine α
Polyarthrite rhumatoïde	Enbrel®, Humira®, Kineret®	Étanercept, Adalimumab, Anakinra

Fig. 10. Ordonnance de médicaments d'exception.

cerfa
N° 60-3976

ORDONNANCE DE MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

(art. R 163-2 - 2e al. Code S.S.)

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURE(E)

NUMÉRO D'IMMATRICULATION

NOM - Prénom
(suivi, s'il y a lieu, du nom d'usage)

ADRESSE

SI LE MALADE N'EST PAS L'ASSURÉ(E)

NOM

Prénom | Sexe | Date de naissance

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1 Le malade est-il détenteur d'un carnet médical ? ☐ OUI ☐ NON
Si oui, présentation de celui-ci ☐ OUI ☐ NON
En cas de non présentation, motif :

2 Médicament prescrit
(Présentation : forme, dosage, voie d'administration)
Posologie
Durée du traitement

SPÉCIMEN

3 La prescription concourt au traitement d'une affection de longue durée, mentionnée au protocole d'examen spécial ? ☐ OUI ☐ NON

4 Je soussigné(e), Docteur ...., atteste que la prescription du médicament concernant le patient susdésigné, est conforme aux indications de la fiche d'information thérapeutique en vigueur à la date de la présente ordonnance.
Le .... à ....
Signature du praticien
Qualification ou titre du prescripteur
Date du nouveau diagnostic (1)
(1) si prescription initiale hospitalière

Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

PARTIE RESERVEE AU PHARMACIEN

Date de délivrance

Mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

CACHET DU PHARMACIEN (sur les 4 volets)

La loi 78.17 du 15.1.78 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant, auprès de votre organisme d'assurance maladie.

La loi rend passible d'amende et/ou d'emprisonnement quiconque se rend coupable de fraudes ou de fausses déclarations (Art. L 377.1 du Code S.S. et L 441.1 du Code Pénal).

S 3326

Il s'agit d'une procédure qui est en rapport avec le remboursement de certains médicaments dits « d'exception » qui, pour être pris en charge par les organismes de Sécurité sociale, doivent être prescrits sur une ordonnance particulière appelée « ordonnance de médicaments d'exception » à quatre volets et en conformité avec une fiche d'information thérapeutique rédigée par l'Afssaps.

Ces médicaments comportent une vignette reconnaissable à son liseré vert. Lors de leur délivrance, il peut être nécessaire de vérifier :

- que le prescripteur est un spécialiste ;

- que la durée de validité de la prescription est correcte s'il s'agit d'une PIH.

Après vérifications, l'inscription réglementaire à l'ordonnancier est effectuée et le numéro, la date et la quantité délivrée sont reportés dans le cadre réservé au pharmacien avec tampon de l'officine.

Le volet n° 1 de cette ordonnance est remis au malade, les volets n° 2 et n° 3 sont destinés aux organismes de Sécurité sociale, le volet n° 4 est conservé à la pharmacie pendant trois ans.

En cas de renouvellement, le malade revient avec son volet n° 1 sur lequel on appose de nouveau au verso les mentions obligatoires ainsi que sur le volet n° 4 conservé par la pharmacie. Une copie du volet n° 1 sera envoyée aux organismes de remboursement.

> Un médicament peut appartenir à plusieurs classes de médicaments à prescription restreinte. Les formalités législatives ainsi que les vérifications lors de la délivrance se cumulent alors.

Médicaments à prescription particulière

SPÉCIALITÉ	INDICATION	LISTE	S.S	PRESCRIPTION	COMMANDE	RANGEMENT	MODALITÉS DE DÉLIVRANCE
SUBUTEX Comprimés à 0,4 mg 2 mg 8 mg	Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacées	I	65 %	• Ordonnance sécurisée • Dosage, quantité, posologie en toutes lettres • Durée maximale de 28 jours • Chevauchement interdit • Nom du pharmacien conseillé sur ordonnance	Commande classique chez grossiste	Classique	• Vérification des mentions obligatoires • Délivrance fractionnée en 4 × 7 jours Au-delà de 72 heures, exécution pour la durée restant à couvrir • Renouvellement interdit • IRO + conservation copie ordonnance 3 ans
TEMGÉSIC Comprimés à 0,2 mg	Douleurs intenses post-opératoires et/ou néoplasiques	I	65 %	• Ordonnance sécurisée • Dosage, quantité, posologie en toutes lettres • Durée maximale de traitement de 12 mois	Commande classique chez grossiste	Classique	• Vérification des mentions obligatoires • Délivrance maximale 1 mois A.R • Pas de règle des 24 heures • Chevauchement possible • IRO + conservation copie ordonnance 3 ans

Tab. 6. **Tableau comparatif Subutex® et Temgésic®.**

Dénomination commune	Durée de prescription	Exemples de spécialités
Clorazépate dipotassique	4 semaines	Noctran® 10 mg, Tranxène®
Estazolam	4 semaines	Nuctalon®
Flunitrazépam	2 semaines	Flunitrazépam RPG®, Rohypnol® [8]
Loprazolam	4 semaines	Havlane®
Lormétazépam	4 semaines	Noctamide®
Méprobamate + acéprométazine	4 semaines	Mépronizine®

Dénomination commune	Durée de prescription	Exemples de spécialités
Nitrazépam	4 semaines	Mogadon®
Témazépam	4 semaines	Normison®
Zopiclone	4 semaines	Imovane®, Noctirex® Gé, Zopiclone Bayer®, RPG®...
Zolpidem	4 semaines	Stilnox®

a. Rohypnol® : ordonnance sécurisée, délivrance max. 14 jours en 2 fois 7 jours, délai de 72 heures.

Tab. 7. **Hypnotiques.**

Dénomination commune	Durée de prescription	Exemples de spécialités
Alprazolam	12 semaines	Xanax®, Alprazolam Biogaran®, GNR®, Merck®...
Bromazépam	12 semaines	Anxyrex®, Lexomil®, Bromazépam RPG®, GNR®, Merck®...
Buspirone	12 semaines	Buspar®, Buspirone Merck®, GAM®...
Chlordiazépoxide	12 semaines	Librax®
Clobazam	12 semaines	Urbanyl® 5, 10, 20 mg
Clorazépate dipotassique	12 semaines	Tranxène® [a] 5, 10 mg
Clotiazépam	12 semaines	Vératran® 5, 10 mg
Diazépam	12 semaines	Valium® Roche, Novazam® Gé, Diazépam Ratiopharm®
Éthyl loflazépate	12 semaines	Victan® 2 mg
Étifoxine	12 semaines	Stresam®
Hydroxyzine	12 semaines	Atarax® 25, 100 mg
Lorazépam	12 semaines	Témesta®, Lorazépam Merck®, Biogaran®
Méprobamate	12 semaines	Équanil®, Méprobamate Richard®
Nordazépam	12 semaines	Nordaz® 7,5 mg, 15 mg
Oxazépam	12 semaines	Séresta® 10, 15 mg
Prazépam	12 semaines	Lysanxia® 10, 15, 40 mg

a. Tranxène® 20 mg : ordonnance sécurisée, délivrance max. 28 jours.

Tab. 8. **Anxiolytiques.**

CHAPITRE 7

Conseil national de l'ordre des pharmaciens

Organisation

L'ordre national des pharmaciens comporte sept sections ; la section qui regroupe les pharmaciens titulaires d'officine possède en plus des conseils régionaux.

Section A	Pharmaciens titulaires d'officine
Section B	Pharmaciens propriétaires, gérants, administrateurs des établissements fabriquant des médicaments ou produits à usage humain ou vétérinaire
Section C	Pharmaciens grossistes répartiteurs et dépositaires
Section D	Da : pharmaciens adjoints Dm : gérants de pharmacies mutualistes et de sociétés de secours minière
Section E	Pharmaciens exerçant dans les départements et les collectivités d'outre-mer
Section G	Pharmaciens biologistes
Section H	Pharmaciens des établissements de santé ou assimilés

Conseil national

Il est à la tête de l'ordre national des pharmaciens et siège à Paris. Il est composé de membres nommés et élus qui représentent les sept sections de l'ordre.

Conseils centraux

Chaque section de l'ordre des pharmaciens est administrée par un conseil central qui siège lui aussi à Paris. Il est constitué de membres nommés et de membres élus par les pharmaciens de chacune de ces sections.

Conseils régionaux

Ils sont au nombre de vingt-et-un et sont composés de membres nommés et de membres élus uniquement au sein des sections A.

Rôle de l'ordre des pharmaciens

Défense de la moralité et de la légalité professionnelles

En particulier, le contrôle de l'accès à la profession, un pouvoir disciplinaire, la responsabilité de la réalisation du code de déontologie, la possibilité de suspension d'exercice.

Organe représentatif de la profession

Action devant les tribunaux, représentation auprès de l'administration, responsabilité de l'information auprès des professionnels.

Code de déontologie

La déontologie se définit comme une morale professionnelle qui a une valeur obligatoire. Le code de déontologie est préparé par l'ordre des pharmaciens et est édicté sous forme d'un décret en Conseil d'État. On peut distinguer au sein de ce code des dispositions générales, communes à tous les pharmaciens, et des dispositions propres aux différents modes d'exercice de la pharmacie. Il fait partie intégrante du Code de la santé publique.

Règles générales d'exercice à l'officine

- Respect du secret professionnel, de l'indépendance professionnelle.
- Accueil du public et dévouement égal pour tous les malades.
- Mission d'éducation sanitaire et sociale, obligation de lutter contre drogues, MST, dopage.
- Obligation de porter secours à autrui.
- Pas de concurrence déloyale, pas de compérage entre pharmaciens.
- Solidarité entre officinaux.
- Participation aux services de garde.
- Vitrines compatibles avec l'exercice de la pharmacie.
- Respect des règles concernant toute publicité.
- Interdiction de vendre des médicaments non autorisés.

Discipline

Tout manquement grave à la déontologie ou aux conditions d'exercice de la pharmacie constitue une faute disciplinaire ou professionnelle.

▸ Procédure

À la suite d'une plainte se déclenche la procédure qui fait intervenir une chambre de discipline. Une décision est rendue par un conseil régional ou central de l'ordre des pharmaciens sous la présidence d'un magistrat qui assure le respect de la loi et garantit les droits de défense. À la suite de cette décision, le pharmacien concerné peut faire appel.

▸ Sanctions

Par ordre croissant de gravité, les sanctions peuvent être :

- la réprimande ;
- le blâme avec inscription au dossier ;

- l'interdiction temporaire ou définitive de servir les établissements publics, les communes les départements ou l'état ;
- l'interdiction pour une durée maximale de cinq ans d'exercer la pharmacie ;
- l'interdiction définitive d'exercer la pharmacie.

▸ Sanctions prononcées par les assurances sociales

Les sanctions sont, par ordre croissant de gravité :
- l'avertissement ;
- le blâme avec ou sans publication ;
- l'interdiction temporaire ou définitive de servir des prestations aux assurés sociaux.

Ils interviennent dans tous les secteurs (répartition, dispensation, fabrication des médicaments, produits vétérinaires et produits cosmétiques) ainsi qu'au niveau des laboratoires d'analyse médicale en contrôlant le respect des lois et règlements et en assurant un suivi administratif des dossiers constitués.

Inspecteurs de l'Agence du médicament

Ce sont des fonctionnaires de l'État qui ont des responsabilités techniques au sein de l'Agence du médicament et qui sont amenés à travailler avec des médecins inspecteurs, des vétérinaires inspecteurs, des inspecteurs des ministères de la Défense et de la Justice. Ce sont eux qui, par exemple, mettent à jour la *Pharmacopée* et la réglementation des substances vénéneuses et qui sont responsables de la surveillance de la publicité.

Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

Elle exerce au sein du ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie une mission qui a pour but d'assurer le respect de la concurrence tout en garantissant la qualité des produits et des services pour les consommateurs.

EXERCICES DE SYNTHÈSE

Questions

1. Expliquez pourquoi il est possible de voir à la télévision une publicité concernant l'Imossel®.
2. A-t-on le droit d'associer dans une préparation magistrale un diurétique et du diazépam ?
3. Comment étiqueter une préparation officinale, non soumise au régime des substances vénéneuses, pour la délivrance au public ?
4. Citez les huiles essentielles dont la vente est réservée au pharmacien d'officine.
5. La vente des laits pour nourrisson de premier âge ne comportant pas de protéines hydrolysées est-elle réservée aux pharmaciens ?
6. Pouvez-vous trouver un produit destiné à l'entretien des lentilles oculaires de contact ailleurs qu'en pharmacie ?
7. Quelle est la durée de validité d'une AMM ?
8. Donnez la définition d'une spécialité générique.
9. Combien de temps faut-il pour voir apparaître un médicament générique sur le marché ?
10. Justifiez pourquoi les produits suivants sont des médicaments : vaccin, contraceptif oral, antibiotique, vermifuge pour chien.
11. La spécialité Noroxine® nécessite-t-elle une AMM ou une ATU pour sa mise sur le marché ? Justifiez votre réponse.
12. Citez les médicaments remboursables pouvant faire l'objet d'une publicité grand public.
13. Sur quel type de médicament trouve-t-on le pictogramme triangulaire représentant une voiture de couleur qui attire l'attention sur une modification de la vigilance après la prise de ce produit ?
14. Parmi la liste de médicaments suivants, identifiez : un médicament générique, un médicament homéopathique, une spécialité, une préparation officinale : Havrix, vaseline salicylée, Ipeca 12 ^{CH}, Efferalgan® codéine, Homéoplasmine®, Primpéran®, Pravastatine 20 mg.
15. Peut-on déconditionner un tube de Diprosone® afin de l'incorporer dans une préparation destinée à être appliquée sur la peau ?
16. Quel diplôme faut-il pour être qualifié de « préparateur en pharmacie » ?
17. Indiquez quel est l'insigne distinctif du préparateur en pharmacie.
18. Un employé en pharmacie a-t-il le droit de délivrer du Doliprane® à un client ?

19. Qui peut remplacer un pharmacien titulaire qui s'absente trois mois ? Y a-t-il des démarches à effectuer ?

20. L'étudiant en pharmacie qui a validé sa troisième année et son premier stage officinal a-t-il le droit de remplacer un pharmacien qui s'absente ?

21. Sophie, préparatrice diplômée commet une erreur de délivrance : indiquez sa ou ses responsabilités.

22. Un étudiant en pharmacie en quatrième année d'étude peut-il dispenser des médicaments de son plein droit ?

23. Un élève préparateur a-t-il le droit de délivrer des médicaments grand public ?

24. Citez les mentions obligatoires devant figurer sur une ordonnance.

25. Citez les voies d'administration internes.

26. Pour une préparation magistrale destinée à la voie cutanée et suivant le régime de la liste II des substances vénéneuses, quelle étiquette apposerez-vous ?

27. Un masseur-kinésithérapeute prescrit une ceinture lombaire pour un patient ; pouvez-vous la délivrer ?

28. Peut-on délivrer des ampoules de chlorhydrate de morphine à 0,01 g sur ordonnance d'une sage-femme ?

29. Doit-on retranscrire l'Efferalgan® (paracétamol) sur l'ordonnancier suite à une prescription sur ordonnance ?

30. Un chirurgien-dentiste peut-il prescrire un antihypertenseur ?

31. Que reportez-vous sur l'ordonnancier dans le cas d'un médicament en liste ?

32. L'apprentie en pharmacie qui livre des médicaments de la pharmacie réalise-t-elle un portage ou une dispensation à domicile ?

33. Monsieur Y. se plaint de douleurs gastriques importantes à la suite d'une délivrance d'un anti-inflammatoire ; le pharmacien doit-il le signaler au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend ?

34. Quel est le rôle du pharmacien en matière de pharmacovigilance ?

35. Une ordonnance comporte comme renseignements concernant le malade : « Mlle Isabelle P. 57 kg ». Est-ce suffisant pour une délivrance ?

36. Indiquez quelles sont les mentions concernant le prescripteur qui sont obligatoires sur une ordonnance.

37. Quelle est la durée maximale de prescription de la méthadone ?

38. Donnez les principales indications du Subutex® et du Temgésic®.

39. Anzémet® est un médicament d'exception. Indiquez les formalités de prescription et de délivrance.

40. Quelle est la durée de validité d'une ordonnance pour un stupéfiant ?

Réponses

1. *Imossel® est un médicament ayant une AMM mais non remboursé par un organisme de Sécurité sociale, non prescrit par un médecin.*
2. *Non, cette association est interdite par la loi Talon.*
3. *Étiquette blanche avec nom et adresse de la pharmacie, dénomination codex de la préparation, posologie et mode d'emploi, date de fabrication et quantité délivrée.*
4. *Absinthe, armoise, cèdre, hysope, sauge, tanaisie, thuya, sassafras, sabine, rue, chénopode, moutarde jonciforme (cf. p. 883).*
5. *Non, sont du monopole du pharmacien uniquement les laits de premier âge contenant des protéines hydrolysées.*
6. *Oui, les opticiens-lunetiers peuvent vendre des produits destinés aux lentilles car le monopole est partagé pour ce type de produit.*
7. *La durée de validité d'une AMM est de cinq ans.*
8. *Une spécialité générique a la même composition qualitative et quantitative en principe actif. La même forme pharmaceutique et la bioéquivalence avec la spécialité de référence sont démontrées par des études de biodisponibilité appropriées.*
9. *Il faut vingt ans pour voir apparaître un médicament générique sur le marché*
10. *Vaccin : propriété préventive. Contraceptif oral : administré à l'homme en vue de modifier les fonctions organiques. Antibiotique : propriété curative. Vermifuge pour chien : propriété préventive ou curative à l'égard des maladies animales.*
11. *Une AMM, car il s'agit d'une spécialité pharmaceutique destinée à l'ensemble de la population.*
12. *Les vaccins et les produits supprimant l'envie de fumer sont remboursables et peuvent faire l'objet d'une publicité.*
13. *Pictogramme. Les antiémétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les insulines, les antalgiques de niveau II et III, les antiparkinsoniens, les antimigraineux, les hypnotiques.*
14. *Médicament générique : Pravastatine 20 mg. Médicament homéopathique : Ipeca 12^{CH}, Homéoplasmine®. Spécialités : Havrix, Efferalgan® codéine, Primperan®. Préparation officinale : vaseline salicylée.*
15. *Oui, la loi Talon autorise ce déconditionnement.*
16. *Être titulaire du diplôme d'État de préparateur en pharmacie (brevet professionnel) ou d'un titre ou diplôme délivré dans un des états membres de la Communauté ou encore d'une expérience professionnelle dans une pharmacie avec une autorisation d'exercice délivrée par le ministre de la Santé.*
17. *Insigne distinctif du préparateur en pharmacie : le mortier et le pilon.*
18. *Non, seuls les préparateurs diplômés et les pharmaciens sont autorisés à délivrer des médicaments.*

19. *Remplacement du pharmacien titulaire pour trois mois par un pharmacien diplômé inscrit à l'ordre des pharmaciens et n'ayant pas d'autre activité professionnelle, par un assistant de l'officine, à condition qu'il soit lui-même remplacé régulièrement, par un étudiant en pharmacie ayant validé son stage officinal de six mois. Le pharmacien titulaire qui s'absente doit faire une déclaration de remplacement au conseil régional de l'ordre et à l'inspection de la pharmacie.*

20. *Non, l'étudiant en pharmacie peut uniquement effectuer les tâches d'un préparateur diplômé.*

21. *Sophie verra sa responsabilité pénale engagée, ce qui entraînera une punition ou une peine, les dommages et intérêts seront pris en charge par la responsabilité civile du pharmacien titulaire de l'officine.*

22. *Non, uniquement sous le contrôle d'un pharmacien diplômé.*

23. *Non. Sans son diplôme, un élève préparateur a le même statut que celui d'un employé en pharmacie. Il ne peut délivrer des médicaments grand public.*

24. *Nom, adresse, qualification du prescripteur, date et signature du prescripteur, nom, prénom, âge et sexe du malade, poids pour un enfant et certains médicaments, dénomination du médicament, dosage si nécessaire, posologie, mode d'emploi et durée du traitement doivent figurer sur une ordonnance.*

25. *Les voies orale, rectale, urétrale, vaginale, perlinguale, sublinguale, parentérales.*

26. *Il s'agit d'une voie externe avec une substance vénéneuse donc : étiquette rouge avec mention « Ne pas avaler » et contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites ».*

27. *Oui, c'est un accessoire qui figure sur la liste de ceux pouvant être prescrits par un masseur-kinésithérapeute.*

28. *Non, seule une prescription pour son usage professionnel peut faire l'objet d'une délivrance.*

29. *Non, ce médicament ne figure pas sur la liste des substances vénéneuses.*

30. *Non, il ne peut prescrire que des médicaments en rapport avec l'art dentaire.*

31. *Date, nom et adresse du prescripteur, numéro d'enregistrement, forme pharmaceutique, nom du médicament, quantité délivrée, nom et adresse du patient.*

32. *Un portage, car elle n'est pas titulaire d'un diplôme de préparateur ou de docteur en pharmacie qui lui permettrait de délivrer des médicaments et de donner des conseils relatifs à leur délivrance.*

33. *Non, il ne s'agit pas d'un effet indésirable non signalé par le laboratoire fabricant ; c'est un effet déjà répertorié.*

34. *Tout pharmacien qui a eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou un produit qu'il a délivré doit le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend à l'aide d'un formulaire réglementaire.*

35. *Non, le nom du patient ne figure pas en toutes lettres.*

CHAPITRE 1

Notions générales de droit

Généralités

La société française, comme toute société humaine, impose des échanges, des contraintes, des confrontations, voire des conflits. Le droit est l'ensemble des règles qui régissent les rapports entre les hommes vivant dans une même société. Hérité de la Révolution de 1789, notre système judiciaire repose sur des principes et sur un droit écrit, issu pour l'essentiel des lois votées au Parlement par les députés et les sénateurs.

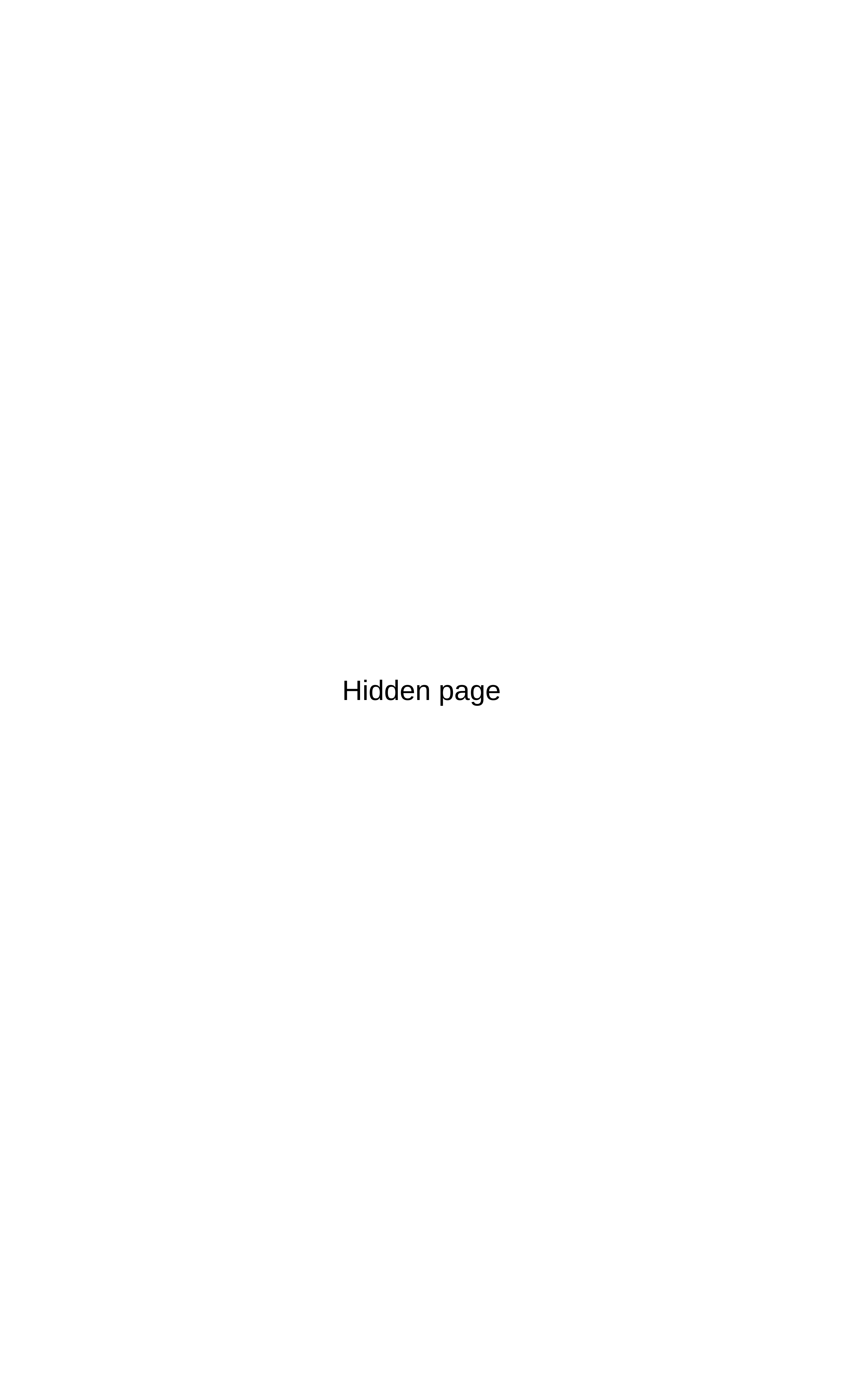
Sources du droit

- La *Constitution* de la V[e] République du 4 octobre 1958 et son préambule.
- La *loi* votée par le Parlement (députés et sénateurs : pouvoir législatif), promulguée par le président de la République et publiée au *Journal officiel.*
- Les *règlements de l'autorité administrative :* décrets, arrêtés ministériels, etc.
- Les *conventions et traités internationaux* ratifiés par la France.
- Le *droit communautaire et européen :* conventions, traités, directives et règlements des instances européennes.
- La *jurisprudence*, c'est-à-dire les décisions de justice rendues par les tribunaux et les cours qui appliquent une règle de droit à des situations de faits.
- La *coutume* ou *usage* qui est l'usage général et prolongé d'une règle reconnue comme étant le droit.
- La *législation du travail :* les conventions collectives, les accords collectifs, les accords d'établissement, les contrats de travail sont des sources importantes.

Grands principes de la justice

Dans la démocratie française, la Justice repose sur des principes généraux qui constituent le fondement de notre système judiciaire.

- Principe de *séparation des pouvoirs :* la justice doit être indépendante du pouvoir politique.
- *Nul n'est censé ignorer la loi :* toute personne doit pouvoir, en dehors de tout procès, connaître ses droits et ses obligations.
- La *justice est gratuite :* l'un des grands principes de la justice en France est la gratuité : les magistrats ne sont pas rémunérés par les justiciables mais par l'État.
- La *justice est dite « fixe et permanente » :* c'est-à-dire que les juridictions sont géographiquement établies en un lieu stable. Son service est assuré de manière continue, même les jours non ouvrables pour les cas d'urgence.
- La *justice est publique :* sauf cas particulier, les débats ont lieu publiquement et la décision de justice est rendue en présence du public.


Hidden page

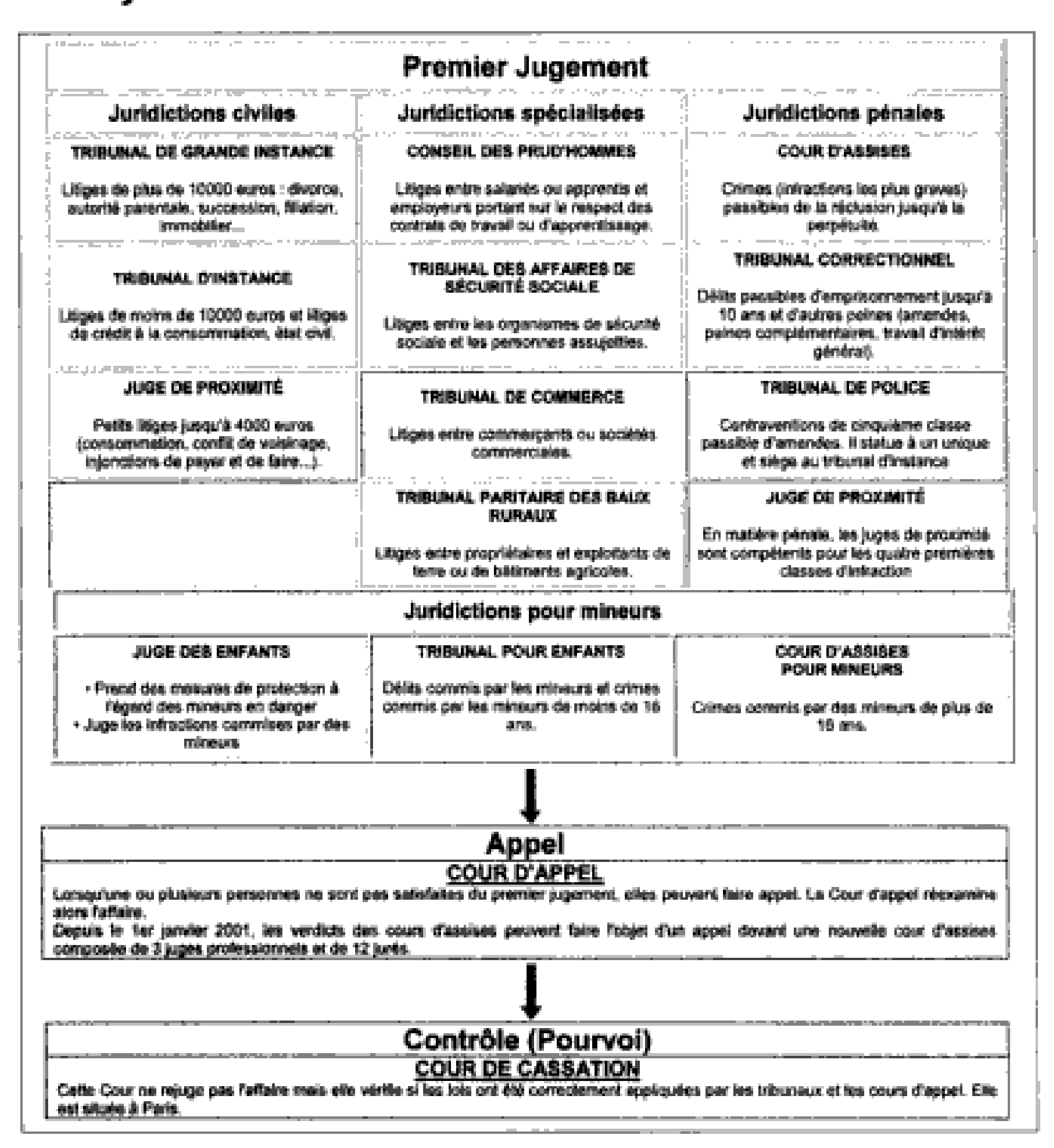
▸ Juridictions judiciaires

- *Juridictions civiles* qui font appliquer le droit civil. Elles ne punissent pas mais peuvent ordonner le versement de dommages et intérêts.
- *Juridictions pénales* qui font appliquer le droit pénal, c'est-à-dire qu'elles répriment, qu'elles sanctionnent les contraventions, les délits et les crimes. Elles punissent en prononçant des peines : amendes, prison, etc.

▸ Juridictions administratives

Elles règlent les conflits opposant les administrations entre elles ou opposant l'Administration et les citoyens. C'est le *tribunal des conflits*, présidé par le ministre de la Justice, qui désigne en cas de conflits la juridiction compétente.

Niveaux de juridiction



Premier Jugement

Juridictions civiles	Juridictions spécialisées	Juridictions pénales
TRIBUNAL DE GRANDE INSTANCE Litiges de plus de 10000 euros : divorce, autorité parentale, succession, filiation, immobilier...	CONSEIL DES PRUD'HOMMES Litiges entre salariés ou apprentis et employeurs portant sur le respect des contrats de travail ou d'apprentissage.	COUR D'ASSISES Crimes (infractions les plus graves) passibles de la réclusion jusqu'à la perpétuité.
TRIBUNAL D'INSTANCE Litiges de moins de 10000 euros et litiges de crédit à la consommation, état civil.	TRIBUNAL DES AFFAIRES DE SÉCURITÉ SOCIALE Litiges entre les organismes de sécurité sociale et les personnes assujetties.	TRIBUNAL CORRECTIONNEL Délits passibles d'emprisonnement jusqu'à 10 ans et d'autres peines (amendes, peines complémentaires, travail d'intérêt général).
JUGE DE PROXIMITÉ Petits litiges jusqu'à 4000 euros (consommation, conflit de voisinage, injonctions de payer et de faire...).	TRIBUNAL DE COMMERCE Litiges entre commerçants ou sociétés commerciales.	TRIBUNAL DE POLICE Contraventions de cinquième classe passible d'amendes. Il statue à un unique et siège au tribunal d'instance
	TRIBUNAL PARITAIRE DES BAUX RURAUX Litiges entre propriétaires et exploitants de terre ou de bâtiments agricoles.	JUGE DE PROXIMITÉ En matière pénale, les juges de proximité sont compétents pour les quatre premières classes d'infraction

Juridictions pour mineurs

JUGE DES ENFANTS	TRIBUNAL POUR ENFANTS	COUR D'ASSISES POUR MINEURS
• Prend des mesures de protection à l'égard des mineurs en danger • Juge les infractions commises par des mineurs	Délits commis par les mineurs et crimes commis par les mineurs de moins de 16 ans.	Crimes commis par des mineurs de plus de 16 ans.

Appel

COUR D'APPEL

Lorsqu'une ou plusieurs personnes ne sont pas satisfaites du premier jugement, elles peuvent faire appel. La Cour d'appel réexamine alors l'affaire.
Depuis le 1er janvier 2001, les verdicts des cours d'assises peuvent faire l'objet d'un appel devant une nouvelle cour d'assises composée de 3 juges professionnels et de 12 jurés.

Contrôle (Pourvoi)

COUR DE CASSATION

Cette Cour ne rejuge pas l'affaire mais elle vérifie si les lois ont été correctement appliquées par les tribunaux et les cours d'appel. Elle est située à Paris.

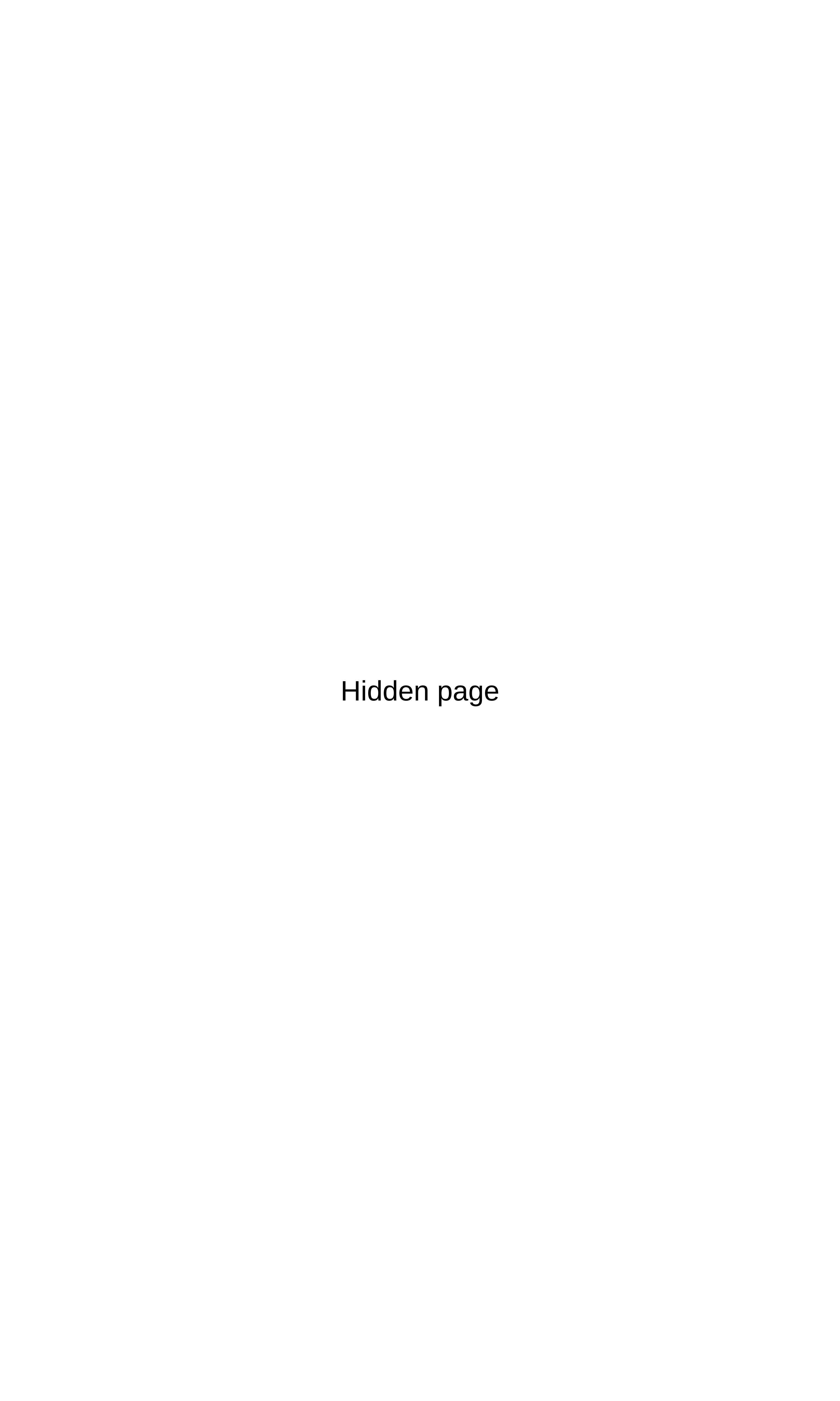
Acteurs de justice

Magistrats

Les magistrats sont de deux types.

▸ Juges ou magistrats du siège

Ce sont eux qui jugent et prononcent le jugement ou l'arrêt. Comme ils rendent leur jugement assis, on dit qu'ils constituent la *magistrature assise*. Pour garantir leur indépendance vis-à-vis du pouvoir politique, ces juges sont *inamovibles ;* ils ne peuvent


Hidden page

CHAPITRE 2

Droit du travail

Contrat de travail à durée indéterminée (CDI)

Définition d'un contrat de travail

Un contrat de travail est une convention par laquelle un individu (le salarié) s'engage à travailler pour une autre personne (l'employeur), en lui reconnaissant un lien de subordination, en échange d'une rémunération (le salaire).

Période d'essai

La période d'essai a pour but de permettre à l'employeur de vérifier les aptitudes du salarié et au salarié de s'assurer des conditions de travail. Pendant cette période, chaque partie peut rompre le contrat sans préavis ni indemnité.

Obligations de l'employeur

À la signature du contrat, l'employeur doit :
- déclarer le salarié à l'Urssaf ;
- procurer le travail convenu ;
- verser la rémunération prévue au contrat ;
- respecter la législation du travail, les conventions et accords collectifs.

Obligations du salarié

À la signature du contrat, le salarié doit :
- exécuter personnellement le travail qui fait l'objet du contrat ;
- respecter le règlement intérieur de l'entreprise, les notes de service ;
- respecter les horaires de travail ;
- respecter les règles d'hygiène et de sécurité en vigueur dans l'entreprise ;
- se conformer aux ordres donnés.

Suspension du contrat de travail

Dans certaines circonstances, le contrat de travail ne peut être exécuté momentanément sans qu'il y ait de part et d'autre volonté de le rompre. Le contrat est dit « suspendu ». Les principaux cas de suspension sont :
- la maladie de courte durée du salarié lorsque celui-ci a averti rapidement son employeur et que la maladie est justifiée par la production de certificats médicaux ;
- le congé de maternité, d'adoption, de paternité ;
- l'accident de travail ;
- le congé individuel de formation (CIF) ;

- l'exercice du pouvoir disciplinaire de l'employeur (mise à pied, etc.) ;
- l'exercice de fonctions publiques (mandat de conseiller général, de conseiller municipal, de conseiller prud'homal, de délégué syndical, etc.) ;
- la fermeture administrative de l'entreprise (dans ce cas, le salaire est maintenu pendant trois mois) ;
- la grève non contraire à la loi ;
- les obligations militaires ;
- l'incendie de l'entreprise ;

Pendant la durée de la suspension, le salaire n'est, en principe, plus versé au salarié, mais celui-ci fait toujours parti de l'entreprise.

Démission

La rupture du contrat de travail à l'initiative du salarié est une *démission*. Pour une raison valable, tout salarié en CDI peut donner sa démission verbalement ou par écrit. Certaines conventions collectives comme celle de la pharmacie d'officine prévoit que cette démission doit être notifiée et motivée par lettre recommandée avec accusé de réception. C'est également la convention collective qui fixe la durée du délai-congé.

Licenciement

Lorsque la rupture du contrat est à l'initiative de l'employeur, il s'agit d'un *licenciement*. Le licenciement peut avoir deux causes principales :
- le licenciement pour motif personnel non économique : il doit être justifié par une cause réelle (non imaginaire) et sérieuse (empêchant la poursuite du contrat) ;
- le licenciement pour motif économique : il est dû à des problèmes économiques ou financiers de l'entreprise et est indépendant de la personne du salarié mais il doit également répondre aux mêmes critères de réalité et de sérieux.

APPLICATIONS PRATIQUES

Document : extraits d'un contrat de travail.

Contrat de travail

Entre les soussignés :
M. Damien PORPHYRE, pharmacien titulaire ici nommé « l'employeur », d'une part,
Et M. Gilles POTARD, ci-après dénommé « le salarié », d'autre part.
Il a été convenu et arrêté ce qui suit :

Article 1 : emploi occupé
M. Gilles Potard est engagé par M. Damien Porphyre, en qualité de préparateur en pharmacie, suivant le coefficient hiérarchique 260.

Article 2 : définition des missions
M. Gilles Potard aura pour mission de seconder M. Porphyre dans la délivrance des ordonnances, le conseil et la bonne tenue de l'officine. Il effectuera toute préparation officinale ou magistrale et assurera le rôle de tuteur auprès des apprentis en formation.

M. Gilles Potard déclare avoir pris connaissance du règlement intérieur et de la convention collective applicables à l'entreprise.
Les parties s'engagent, chacune en ce qui la concerne, à en respecter les stipulations.

Article 3 : durée
M. Gilles Potard est engagé à partir du 15 septembre 2006, pour une durée indéterminée.

Article 4 : période d'essai
Le contrat ne deviendra définitif qu'à l'issue d'une période d'essai d'un mois, au cours de laquelle chacune des parties pourra rompre le contrat sans indemnité.
La période d'essai prendra fin le 14 octobre 2006.

Article 5 : lieu de travail
Le lieu de travail est situé au siège de l'officine : 25, rue Louis-Braille, 77100 MEAUX.

Article 6 : temps et horaires de travail
La durée du travail est fixée à 35 heures hebdomadaires
Les horaires de travail seront les suivants :
- le lundi de 14 h à 20 h ;
- le mardi de 8 h à 12 h ;
- le mercredi de 8 h à 12 h et de 14 h à 20 h ;
- le jeudi de 14 h à 20 h ;
- le vendredi de 14 h à 20 h ;
- le samedi de 8 h à 12 h (trois samedis sur quatre).

M. Gilles Potard pourra être mené à effectuer des heures supplémentaires sur demande de l'employeur, selon les conditions légales et conventionnelles en vigueur.

Article 7 : rémunération
M. Gilles Potard sera rémunéré par :
1) une rémunération brut mensuelle de 1 500 € *mille cinq cents euros*. Elle lui sera versée à la fin de chaque mois civil ;
2) un treizième mois de rémunération versé le 31 décembre de chaque année et égal au salaire mensuel brut fixe afférent au mois de décembre de l'année en cours. Un prorata calculé en fonction des périodes de travail effectif ou assimilé est versé en cas d'année incomplète de travail ou de résiliation du contrat en cours d'année.

Article 8 : secret professionnel
M. Gilles Potard est astreint au secret professionnel. Il s'engage à ne divulguer à personne, directement ou indirectement, ni pendant la durée de ses fonctions dans la société ni à l'expiration de celles-ci aucun renseignement pouvant être utilisé en dehors de la société.

Article 9 : congés payés
Les congés payés seront attribués suivant les prescriptions de la législation en vigueur.
Il est convenu que M. Gilles Potard aura droit chaque année à 5 (cinq) semaines de congés payés, cette période étant déterminée par accord entre la société et M. Gilles Potard pour tenir compte des nécessités du service.

- la date d'échéance du terme et, le cas échéant, une clause de renouvellement lorsqu'il comporte un terme précis ;
- la durée minimale pour laquelle il est conclu lorsqu'il ne comporte pas de terme précis ;
- la désignation du poste de travail en précisant, le cas échéant, la nature des activités auxquelles participe l'intéressé durant son séjour dans l'entreprise ;
- l'intitulé de la convention collective applicable ;
- la durée de la période d'essai éventuellement prévue ;
- le montant de la rémunération et de ses différentes composantes y compris, s'il en existe, les primes et accessoires de salaire ;
- le nom et l'adresse de la caisse de retraite complémentaire ainsi que, le cas échéant, ceux de l'organisme de prévoyance.

Le contrat de travail doit être transmis au salarié, au plus tard dans les deux jours suivant l'embauche.

Recours au CDD

Le recours au contrat de travail à durée déterminée est réglementé par la législation du travail. Un CDD ne peut être conclu pour pourvoir durablement un emploi lié à l'activité normale de l'entreprise. Il ne peut être conclu que dans les cas suivants :
- remplacement d'un salarié en cas d'absence ou de suspension de son contrat de travail ;
- accroissement temporaire d'activité de l'entreprise ;
- emplois à caractère saisonnier ou pour lesquels il est d'usage de faire appel au CDD. Par exemple, les secteurs d'activité dans lesquels des contrats à durée déterminée peuvent être conclus pour les emplois pour lesquels il est d'usage constant de ne pas recourir au contrat à durée indéterminée en raison de la nature de l'activité exercée et du caractère par nature temporaire de ces emplois sont les suivants : les exploitations forestières ; la réparation navale ; le déménagement ; l'hôtellerie et la restauration ; les spectacles ; l'action culturelle ; l'audiovisuel ; l'information ; la production cinématographique ; l'enseignement ; les activités d'enquête et de sondage ; l'édition phonographique ; les centres de loisirs et de vacances ; l'entreposage et le stockage de la viande ; le sport professionnel, etc.

Le contrat de travail peut également être conclu pour une durée déterminée :
- lorsqu'il est conclu au titre de dispositions législatives et réglementaires destinées à favoriser l'embauchage de certaines catégories de personnes sans emploi ;
- lorsque l'employeur s'engage, pour une durée et dans des conditions qui seront fixées par décret, à assurer un complément de formation professionnelle au salarié.

En aucun cas un contrat de travail à durée déterminée ne peut être conclu :
- pour remplacer un salarié dont le contrat de travail est suspendu par suite d'un conflit collectif de travail ;
- pour effectuer des travaux particulièrement dangereux figurant sur une liste établie par arrêté du ministre du Travail ou du ministre de l'Agriculture.

Renouvellement

- Le contrat de travail à durée déterminée doit comporter un terme fixé avec précision dès sa conclusion. Il peut être renouvelé une fois pour une durée déterminée qui, ajoutée à la durée du contrat initial, ne peut excéder généralement 18 mois.
- Les conditions de renouvellement sont stipulées dans le contrat ou font l'objet d'un avenant soumis au salarié avant le terme initialement prévu.

Rupture anticipée

- Sauf accord des parties, le contrat à durée déterminée ne peut être rompu avant l'échéance du terme qu'en cas de faute grave ou de force majeure.
- Le contrat de travail à durée déterminée ne peut être rompu par une démission.
- Un CDD peut toutefois, par dérogation, être rompu à l'initiative du salarié lorsque celui-ci justifie d'une embauche pour une durée indéterminée. Sauf accord des parties, le salarié est alors tenu de respecter une période de préavis dont la durée est calculée à raison d'un jour par semaine compte tenu de la durée totale du contrat, renouvellement inclus, si celui-ci comporte un terme précis, ou de la durée effectuée lorsque le contrat ne comporte pas un terme précis et, dans les deux cas, dans une limite maximale de deux semaines.
- La méconnaissance par l'employeur de ces dispositions ouvre droit pour le salarié à des dommages et intérêts d'un montant au moins égal aux rémunérations qu'il aurait perçues jusqu'au terme du contrat sans préjudice de l'indemnité de précarité.
- La méconnaissance de ces dispositions par le salarié ouvre droit pour l'employeur à des dommages et intérêts correspondant au préjudice subi.

Poursuite

Si la relation contractuelle de travail se poursuit après l'échéance du terme d'un CDD, celui-ci devient un contrat à durée indéterminée.

Le salarié conserve alors l'ancienneté qu'il avait acquise au terme de ce contrat. La durée du CDD est déduite de la période d'essai éventuellement prévue dans le nouveau contrat.

Temps partiel

La durée du travail à temps partiel est inférieure à la durée légale (35 heures par semaine). Le contrat de travail des salariés à temps partiel est un contrat écrit. Il mentionne la qualification du salarié, les éléments de la rémunération, la durée hebdomadaire ou, le cas échéant, mensuelle prévue et, sauf pour les salariés des associations d'aide à domicile, la répartition de la durée du travail entre les jours de la semaine ou les semaines du mois. Il définit, en outre, les cas dans lesquels une modification éventuelle de cette répartition peut intervenir ainsi que la nature de cette modification. Toute modification doit être notifiée au salarié sept jours au moins avant la date à laquelle elle doit avoir lieu. Le contrat de travail détermine également les modalités selon lesquelles les horaires de travail pour chaque journée travaillée sont communiqués par écrit au salarié.

Travail temporaire

Le Code du travail définit ainsi l'entreprise de travail temporaire (TT) : « Toute personne physique ou morale dont l'activité exclusive est de mettre à la disposition provisoire d'utilisateurs des salariés qu'en fonction d'une qualification convenue elle embauche et rémunère à cet effet. »

Le contrat de travail temporaire, quel que soit son motif, ne peut avoir ni pour objet ni pour effet de pourvoir durablement un emploi lié à l'activité normale et permanente de l'entreprise utilisatrice. Un utilisateur ne peut faire appel aux salariés des entreprises de travail temporaire que pour l'exécution d'une tâche précise et temporaire dénommée « mission », et seulement dans les cas suivants :

- remplacement d'un salarié en cas d'absence, de suspension de son contrat de travail ;
- accroissement temporaire de l'activité de l'entreprise ;

- emplois à caractère saisonnier.

Il existe deux contrats en cas de recours à une entreprise de travail temporaire :
- le contrat de mise à disposition qui est le contrat conclu entre l'entreprise de travail temporaire et l'entreprise utilisatrice ;
- le contrat de mission qui est le contrat conclu entre l'entreprise de travail temporaire et le salarié intérimaire.

Clause de non-concurrence

La clause de non-concurrence a pour objectif d'interdire au salarié, après rupture de son contrat de travail, l'exercice d'une activité qui pourrait porter préjudice à son ancien employeur.

La Cour de cassation subordonne désormais la validité d'une clause de non-concurrence au respect de cinq conditions cumulatives, dont l'octroi d'une contrepartie financière au profit du salarié (arrêts de la Cour de cassation sociale du 10 juillet 2002). C'est ainsi que, pour être licite, une clause de non-concurrence doit à présent :
- être indispensable à la protection des intérêts légitimes de l'entreprise ;
- être limitée dans le temps ;
- être limitée dans l'espace ;
- tenir compte des spécificités de l'emploi du salarié ;
- comporter pour l'employeur l'obligation de verser au salarié une contrepartie financière.

Attention : si l'une de ces conditions n'est pas respectée, la clause de non-concurrence est nulle et est réputée n'avoir jamais existé.

APPLICATIONS PRATIQUES

Document : contrat de travail.

Entre les soussignés
Michel LORET, docteur en pharmacie, titulaire de l'officine sise à MIRECOURT 88500, 12, rue Jules-Ferry
Et
Florent CALOIT, préparateur en pharmacie diplômé depuis juin 2001, domicilié 85, rue du Muguet 88500 MIRECOURT
N° de Sécurité sociale : 1 73 10 88 169 051 48 né le 1er octobre 1973 à ÉPINAL 88000
Il est convenu et arrêté ce qui suit :

Michel Loret engage Florent Caloit en tant que préparateur en pharmacie diplômé salarié coefficient 260.
Le présent contrat à durée déterminée est conclu pour une période initiale allant du 2 janvier 2003 au 30 avril 2003, soit une durée de seize semaines, en remplacement de Mlle Louise CONSTANT, préparatrice en pharmacie, en congé de maternité. Une *période d'essai* d'une durée d'une semaine est conclue entre les deux parties.
Florent Caloit travaillera sous l'autorité du pharmacien titulaire, du pharmacien assistant ou du pharmacien remplaçant.

- chaque année avec effet du 1er juillet par décret en conseil des ministres, le gouvernement fixe le nouveau taux du salaire minimum de croissance après avoir reçu l'avis motivé de la commission nationale de la négociation collective.
- par décision du gouvernement dans des circonstances particulières (élections, etc.)

La loi interdit l'indexation des salaires sur le Smic ou sur l'indice des prix.

Minimum conventionnel

Dans certaines professions, dont la pharmacie, la convention collective peut prévoir un salaire minimum d'un montant supérieur au Smic. Dans ces professions, aucun salarié ne peut être rémunéré en dessous de ce minimum conventionnel. Au 1er juillet 2007, le salaire minimum conventionnel en pharmacie d'officine est de 1 284 € valeur du point à 3,907.

Mensualisation : obligation et effets

La loi du 19 janvier 1978 a prévu le paiement chaque mois d'une rémunération déterminée indépendamment du nombre de jours que comporte le mois. Ainsi, la plupart des salariés bénéficient du paiement mensuel du salaire et des avantages qui y sont liés. L'ensemble de ces droits constitue un minimum légal.

La rémunération mensuelle est une moyenne calculée sur la base de l'horaire hebdomadaire légal ou contractuel de travail. Elle ne dépend pas du nombre de jours travaillés dans le mois. Pour un salarié à plein temps dans une entreprise qui applique la durée légale hebdomadaire du travail de 35 heures, elle est de :

$$\frac{35 \text{ heures} \times 52 \text{ semaines}}{12 \text{ mois}} = 151{,}666 \text{ h} \times \text{taux horaire}$$

Ainsi, la durée du travail de 35 heures par semaine correspond à une durée mensuelle forfaitaire de 151,666 heures.

Les autres effets de la mensualisation sont :

- le paiement des jours fériés chômés ;
- la rémunération des jours de congé pris à l'occasion de certains événements familiaux ou personnels ;
- le droit à une indemnité de licenciement ;
- le droit à une indemnité de départ en retraite ;
- un droit au maintien du salaire en cas de maladie ou d'accident du travail.

Emploi : rémunération et coefficient

Les conventions collectives, dont celle de la pharmacie d'officine, lient la rémunération au coefficient hiérarchique du salarié. De leur côté, les partenaires sociaux de la branche fixent la valeur du point qui permet ainsi de calculer le montant minimum de la rémunération du salarié.

Exemple : pour une valeur du point de 3,823 €, un préparateur au coefficient 260 aura une rémunération minimale de : 260 × 3,823 × 151,66 / 100 = 1 507,47 € brut.

Si le salaire ainsi calculé est inférieur au Smic ou au salaire conventionnel minimum, c'est ce dernier qui s'applique. Une échelle de raccordement permet de hiérarchiser les salaires compris entre le minimum conventionnel et le premier coefficient supérieur au Smic.

Mode de paiement

Le paiement doit avoir lieu pendant le temps de travail, sur le lieu de travail. La loi interdit le paiement dans les débits de boissons et les magasins de vente, sauf pour

les salariés qui y travaillent. Le salaire doit être payé par chèque ou virement bancaire ou postal lorsque son montant excède 1 500 € net par mois. Si la somme due est inférieure ou égale à ce montant, le salarié peut demander à être payé en espèces.

Saisie-arrêt sur salaire

Si un salarié à des dettes, le créancier peut faire saisir une partie de son salaire : c'est la « saisie-arrêt ». La saisie mensuelle est fonction du salaire et non du montant de la dette. Il doit être laissé au salarié une somme au moins égale au RMI. Les indemnités pour charge de famille, les allocations familiales ne sont pas saisissables.

Bulletin de salaire

▸ Mentions obligatoires

Au moment du versement de son salaire, un bulletin de paie doit être remis à chaque salarié. Certaines mentions figurent obligatoirement dans ce document :

- le nom et l'adresse de l'employeur ;
- la référence de l'organisme auquel l'employeur verse les cotisations de Sécurité sociale, le numéro sous lequel ces cotisations sont versées ;
- s'il y a lieu, l'intitulé de la convention collective de branche applicable au salarié ;
- le nom et l'emploi du salarié ainsi que sa position dans la classification conventionnelle qui lui est applicable ; la position du salarié est notamment définie par le niveau ou le coefficient hiérarchique qui lui est attribué ;
- la période et le nombre d'heures de travail auxquels se rapporte le salaire en distinguant, s'il y a lieu, les heures qui sont payées au taux normal et celles qui comportent une majoration pour heures supplémentaires ou pour toute autre cause et en mentionnant le ou les taux appliqués aux heures correspondantes ;
- la nature et le montant des accessoires de salaire soumis aux cotisations ;
- le montant de la rémunération brut du salarié ;
- la nature et le montant des retenues et ajouts effectués sur la rémunération brut en application des dispositions législatives, réglementaires ou conventionnelles ainsi que des autres retenues et ajouts.
- le montant de la somme effectivement reçue par le salarié ;
- la date de paiement de ladite somme ;
- les dates de congés et le montant de l'indemnité correspondante, lorsqu'une période de congés annuels est comprise dans la période de paie considérée ;
- le bulletin de paie doit comporter en caractères apparents une mention incitant le salarié à le conserver sans limitation de durée.

Il ne doit être fait mention ni de l'exercice du droit de grève ni de l'activité de représentation des salariés.

▸ Garanties

En cas de redressement ou de liquidation judiciaire de son entreprise (après décision du tribunal de commerce ou du tribunal de grande instance, consécutive à un dépôt de bilan ou a une assignation), le salarié est assuré contre le risque de non-paiement des salaires dus. Des dispositions protectrices sont également prévues en cas d'ouverture d'une procédure de sauvegarde (procédure applicable depuis le 1er janvier 2006). Cette assurance est l'AGS (Association pour la gestion du régime d'assurance des créances des salariés). Elle est financée par une cotisation patronale obligatoire. C'est le représentant des créanciers, nommé par le juge, qui sollicite l'AGS à défaut de fonds disponibles.

Questions

BULLETIN DE SALAIRE

Pharmacie du Soleil
59, 65 rue Planchat
75020 Paris

Siret 775678311 0004121 Naf 52-3A
Urssaf 758911036589410
75Uo Région parisienne
3 rue Franklin
93518 MONTREUIL

Emploi Préparateur en Pharmacie
N° Sécurité S. 1520893184002 15
Coefficient 290

Convention collective : Pharmacie d'officine
Période du 01/01/2007 au 31/01/2007

Date d'entrée 03/01/1998
Ancienneté 03/01/1998

Plafond National 2 682,00 €

Monsieur DURAND Jean Jacques
33 av. Franklin Roosevelt
94000 CACHAN

Intitulé	Base	Taux	Montant
Heures normales	151,66	12,00 €	1 819,92 €
Hheures supp 25 %	10	15,00 €	150,00 €
Heures supp 50 %	2	18,00 €	36,00 €
Prime ancienneté	9%		163,79 €
Salaire brut du mois			2 169,71 €

Cotisations sociales

			Part salarié		Part employeur	
maladie	salaire brut	2 169,71 €	0,75%	16,27 €	12,80%	277,72 €
Solidarité autonomie	salaire brut	2 169,71 €			0,30%	6,51 €
alloc fam	salaire brut	2 169,71 €			5,40%	117,16 €
Cotisation logement tous	tranche A	2 169,71 €			0,10%	2,17 €
Accidentr du travail	salaire brut	2 169,71 €			1,20%	26,04 €
vieillesse plafonnée	tranche A	2 169,71 €	6,65%	144,29 €	8,30%	180,09 €
vieillesse déplafonnée	salaire brut	2 169,71 €	0,10%	2,17 €	1,60%	34,72 €
Transport	salaire brut	2 169,71 €			2,60%	56,41 €
ASSEDIC	salaire brut	2 169,71 €	2,44%	52,94 €	4,04%	87,66 €
FNGS	salaire brut	2 169,71 €			0,15%	3,25 €
Prévoyance IPGM	Plafond SS	2 682,00 €	0,42%	11,26 €	0,42%	11,26 €
Prévoyance IPGM	salaire brut	2 169,71 €	1,21%	26,25 €	2,06%	44,70 €
retraite complémentaire	Tranche 1	2 169,71 €	3,50%	75,94 €	5,25%	113,91 €
AGFF	Tranche A	2 169,71 €	0,80%	17,36 €	1,20%	26,04 €
Form. Professionnelle	salaire brut	2 169,71 €			0,55%	11,93 €
CSG déductible	97% du brut	2 158,90 €	5,10%	110,10 €		
RDS + CSG non déducti	97% du brut	2 158,90 €	2,90%	62,61 €		
		TOTAL CHARGES		519,20 €		999,57 €

Salaire net imposable	1 713,12 €
Transport	16,00 €
Salaire net à payer	1 666,52 €

Payé le 31-01-2007 par CB Société Générale

A conserver sans limitation de durée

À partir du bulletin de salaire ci-dessus, répondez aux questions suivantes :

10. Indiquez cinq mentions obligatoires devant figurer sur le bulletin de salaire.

11. Quel est le coefficient hiérarchique de M. Durand ?

12. Le salaire de M. Durand est-il supérieur au salaire minimum de sa catégorie ?

13. Quel est le coût total pour l'employeur du salaire de M. Durand.

14. Le salaire de M. Durand est-il garanti en cas de défaillance de son employeur ?

■ *Réponses*

10. *Mentions obligatoires : le nom et l'adresse de l'employeur ; la référence de l'organisme auquel l'employeur verse les cotisations de Sécurité sociale, le numéro sous lequel ces cotisations sont versées ; le nom et l'emploi du salarié ainsi que sa position dans la classification conventionnelle qui lui est applicable ; la nature et le montant des accessoires de salaire soumis aux cotisations ; le montant de la rémunération brut du salarié ; les dates de congés et le montant de l'indemnité correspondante, lorsqu'une période de congés annuels est comprise dans la période de paie considérée, etc.*

11. *M. Durand a un coefficient hiérarchique de 290.*

12. *Salaire de M. Durand. Si la valeur du point est de 3,823 €, le salaire minimum de M. Durand doit être de : 151,66 × 3,823 × 290 / 100 = 1681,40 € brut. Le salaire brut de M. Durand étant de 1 819,92 €, ce salaire est supérieur au minimum conventionnel de sa catégorie.*

13. *Le coût total du salaire pour l'employeur représente l'ensemble des sommes déboursées, soit le montant du salaire brut plus les charges patronales plus les indemnités diverses. Dans le cas présent, cette somme est égale à : 2 169,71 + 999,57 + 16 = 3 185,28 €.*

14. *Oui, il est garanti par une assurance alimentée par une cotisation patronale obligatoire.*

Durée du travail

Document : extraits de la fiche pratique « durée du travail » du ministère de l'Emploi, de la Cohésion sociale et du Logement.

La durée légale du travail

Dernière mise à jour le 20 février 2007

Synthèse

Fixée à 35 heures hebdomadaires pour toutes les entreprises quel que soit leur effectif, la durée légale du travail effectif est une durée de référence, un seuil à partir duquel sont calculées les heures supplémentaires. Il ne s'agit ni d'une durée minimale (les salariés peuvent être employés à temps partiel) ni d'un maximum : des heures supplémentaires

Durée légale du travail

Elle est fixée à *35 heures hebdomadaires* (soit 1 600 heures par an) pour toutes les entreprises quel que soit leur effectif ; il ne s'agit ni d'une durée minimale ni d'un maximum.

Temps de travail effectif

C'est le temps pendant lequel le salarié est à la disposition de l'employeur, dans l'obligation de se conformer à ses directives sans pouvoir se consacrer librement à des occupations personnelles.

Durées maximales de travail

Sauf dérogation, les durées maximales sont fixées à :

- 10 heures par jour ;
- 48 heures par semaine ;
- 44 heures en moyenne sur une période de douze semaines consécutives.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Question*

15. Une apprentie préparatrice en pharmacie mineure peut-elle travailler 39 heures par semaine ?

■ *Réponse*

15. *Non, car sauf autorisation de l'inspecteur du travail, la durée du travail des travailleurs âgés de* moins de 18 ans *ne peut dépasser la durée légale du travail, soit 35 heures hebdomadaires.*

Heures supplémentaires

▸ Définition

Les heures supplémentaires sont les heures travaillées au-delà de la durée légale du travail. Elles sont calculées dans le cadre de la semaine civile, du lundi 0 heure au dimanche 24 heures. En pharmacie d'officine, le contingent réglementaire s'applique : 220 heures par an et par salarié.

▸ Rémunération

En contrepartie des heures supplémentaires effectuées par les salariés, l'entreprise est tenue de leur accorder une majoration de salaire et, sous conditions, un repos compensateur. La majoration de salaire est fixée en pharmacie d'officine à un taux de 25 % pour les huit premières heures supplémentaires et 50 % au-delà.

Repos

Repos hebdomadaire : définition et particularités

Un salarié ne peut travailler plus de six jours consécutifs : au moins un jour de repos (24 heures auxquelles s'ajoute un repos quotidien minimum de onze heures) doit lui être accordé chaque semaine et, en principe, le dimanche.

Certaines entreprises sont autorisées, de plein droit, à organiser le travail le dimanche. C'est le cas des pharmacies d'officine. La convention collective de la pharmacie d'officine précise : « Tout salarié appelé à travailler à l'officine un dimanche de garde bénéficiera d'un repos compensateur d'égale durée à prendre, en accord avec l'employeur, dans la semaine qui précède ou qui suit. »

Jours fériés

▸ Jours fériés légaux

Les jours fériés sont les jours de fêtes légales énumérés par le Code du travail : 1er janvier, lundi de Pâques, Premier Mai, 8 mai, jeudi de l'Ascension, lundi de Pentecôte, 14 Juillet, jour de l'Assomption (15 août), jour de la Toussaint, 11 Novembre, 25 décembre (Noël).

▸ Jours fériés chômés

Seul le 1er mai est obligatoirement chômé sauf dérogation. En pharmacie d'officine, les salariés occupés ce jour-là à l'officine ont droit, en plus du salaire correspondant au travail effectué, à une indemnité égale au montant de ce salaire.

La loi interdit la récupération des jours fériés chômés. Si le jour férié chômé tombe un jour de repos habituel dans l'entreprise, il n'a aucune incidence particulière sur le salaire (pas de paiement en supplément) et il n'ouvre pas droit à un repos complémentaire.

Si un jour férié tombe pendant les congés payés et s'il s'agit d'un jour ouvrable et :
- chômé dans l'entreprise : il n'est pas décompté sur les congés payés ;
- travaillé dans l'entreprise : il est décompté au titre des congés payés.

Travail de nuit

La convention collective de la pharmacie d'officine précise : « Pour les pharmacies demeurant ouvertes au public, tout travail effectué après 20 heures bénéficiera d'une majoration horaire de 20 % pour les heures comprises entre 20 heures et 22 heures, entre 5 heures et 8 heures et de 40 % pour les heures comprises entre 22 heures et 5 heures. »

Journée de solidarité

La journée de solidarité, qui consiste en une journée de travail supplémentaire (qui peut éventuellement être fractionnée en heures), est destinée au financement d'actions en faveur de l'autonomie des personnes âgées ou handicapées.

Congés payés

Tout salarié a droit à des congés payés dès lors qu'il a travaillé au moins un mois dans l'entreprise. La quantité de jours de congé acquis est calculée en fonction du nombre de mois de travail effectués au cours d'une période de référence. En principe, la

collectif permettant la prise de tout ou partie de ces douze jours en dehors de cette période ;
- l'employeur peut imposer le fractionnement de la cinquième semaine pour permettre une fermeture de l'entreprise.

▸ Conséquences

Le fractionnement du congé principal de 24 jours ouvre droit à des jours de congé supplémentaires lorsqu'une partie du congé est prise en dehors de la période légale (1er mai-31 octobre) :
- si le salarié prend, en dehors de cette période, entre trois et cinq jours de congé, il lui est dû un jour ouvrable supplémentaire ;
- s'il prend six jours et plus, il lui est dû deux jours ouvrables supplémentaires. Employeurs et salariés peuvent toutefois déroger à cette règle « soit après accord individuel du salarié, soit par convention collective ou accord collectif d'entreprise ». L'employeur peut alors autoriser le fractionnement des congés en le subordonnant à une renonciation du congé supplémentaire.

Indemnité de congés payés

Est appelée « indemnité de congés payés » la rémunération à laquelle le salarié a droit pendant son congé annuel. Deux modes de calcul sont possibles. La solution la plus avantageuse pour le salarié devra être retenue :
- indemnité égale à la rémunération qui aurait été perçue pendant le congé si le salarié avait continué à travailler ;
- indemnité égale au 1/10e de la rémunération totale brut perçue par le salarié pendant la période de référence (1er juin-31 mai).

Maladie et congés payés

Les absences pour maladie n'ouvrent pas droit à des congés payés, sauf dispositions conventionnelles contraires. En revanche, l'employeur ne peut déduire les jours d'absence pour maladie du congé annuel.

Maladie pendant les congés payés : deux cas peuvent se présenter :
- le salarié tombe malade pendant ses congés :
  - le salarié doit reprendre le travail à la date prévue : il ne peut exiger que son congé soit prolongé de la durée de la maladie ou qu'il soit reporté ;
  - pendant cette période, le salarié cumule son indemnité de congés payés calculée normalement avec les indemnités journalières de maladie versée par la Sécurité sociale. En revanche, il ne perçoit pas le complément de rémunération versé par l'employeur en cas de maladie.
- le salarié est absent pour maladie au moment du départ en congés :
  - le salarié peut demander le report de ses congés ;
  - l'employeur décide alors des dates du congé reporté. Lorsque l'arrêt de maladie prend fin après la clôture de la période des congés payés légale ou conventionnelle, le salarié ne peut demander aucune indemnisation à son employeur pour les congés perdus, ni exiger le report en dehors de la période des congés dans l'entreprise.

Congés pour événements familiaux

Des congés payés exceptionnels sont accordés aux salariés qui en font la demande, accompagnée d'une justification (certificat de naissance, de décès, etc.) de l'événement. Rémunérées, ces absences sont assimilées à du travail effectif pour le calcul de l'ancienneté du salarié et des congés payés.

Événement	Code du travail	Convention collective de la pharmacie d'officine		Observations
		Ancienneté de 0 à 3 mois (jours payés)	Ancienneté > à 3 mois (jours payés)	
Mariage du salarié	4 jours	4 jours	6 jours	Mariage ou remariage
Mariage d'un enfant	1 jour	1 jour	2 jours	
Mariage d'un frère ou d'une sœur	0 jour	0 jour	1 jour	
Décès d'un conjoint	2 jours	2 jours	4 jours	
Décès du père ou de la mère	1 jour	2 jours	3 jours	
Décès du frère ou de la sœur	1 jour	1 jour	2 jours	
Décès des grands parents	0 jour	1 jour	2 jours	
Décès d'un enfant	2 jours	2 jours	3 jours	
Décès du beau-père, de la belle-mère	1 jour	1 jour	1 jour	
Congé naissance ou adoption	3 jours	3 jours	3 jours	*Cumulables avec le congé de paternité*

Tab. 1 **Événements familiaux et jours de congé.**

Congé de paternité

Le salarié, père d'un enfant venant de naître, peut demander à bénéficier d'un congé indemnisé d'une durée de 11 à 18 jours calendaires durant lesquels son contrat de travail est suspendu.

Pris après la naissance de l'enfant, ce congé a une durée maximale de 11 jours calendaires (samedis, dimanches et jours fériés compris). Il est au maximum de 18 jours calendaires en cas de naissances multiples.

- Le salarié doit avertir son employeur au moins un mois avant la date à laquelle il souhaite prendre son congé en précisant la date de reprise du travail.
- Pendant le congé de paternité, le contrat de travail est suspendu. Le salaire n'est pas maintenu. Toutefois, s'il cesse toute activité, le père peut percevoir des indemnités journalières de Sécurité sociale attribuées et calculées dans les mêmes conditions que les indemnités journalières de maternité.

À l'issue de son congé de paternité, le salarié doit retrouver son précédent emploi ou un emploi similaire assorti d'une rémunération au moins équivalente.

Maladie

Obligations du salarié malade

Le salarié doit avertir son employeur de son état et justifier son absence par un certificat médical dans un délai de 48 heures. Il en est de même en cas de prolongation de cette absence.

S'il ne respecte pas ses obligations, le salarié prend le risque d'un licenciement, voire, selon les circonstances, d'un licenciement pour faute grave.

Maladie et contrat de travail

La maladie ne rompt pas le contrat de travail, elle le suspend. Pendant la durée de son arrêt de travail, le salarié n'est plus rémunéré par son employeur. C'est la CPAM qui lui verse des prestations en espèces sous la forme d'indemnités journalières.

Accidents du travail et maladies professionnelles

Accident de travail

Est considéré comme accident du travail, quelle qu'en soit la cause, l'accident survenu par le fait ou à l'occasion du travail, à toute personne salariée ou travaillant à quelque titre ou en quelque lieu que ce soit, pour un ou plusieurs employeurs ou chefs d'entreprise.

Nota : l'accident survenu au CFA (ou en centre de formation) est considéré comme accident de travail.

Critères de qualification

Pour que l'accident soit qualifié « accident du travail », plusieurs critères doivent être réunis :

- le caractère soudain de l'événement ou l'apparition soudaine d'une lésion ;
- l'existence d'une lésion corporelle, quelle que soit son importance ;
- le caractère professionnel, c'est-à-dire la survenance de l'accident par le fait ou à l'occasion du travail.

Accident de trajet

Est considéré comme accident de trajet l'accident survenu pendant le parcours aller ou retour entre le lieu de travail et :

- le domicile ou la résidence ;
- le lieu où le travailleur prend habituellement ses repas.

Dès lors qu'un accident remplit ces conditions, et que la CPAM reconnaît son caractère professionnel, il est pris en charge en termes de prestation de Sécurité sociale au titre de l'accident du travail.

Maladie professionnelle

Est présumée d'origine professionnelle toute maladie inscrite dans l'un des tableaux de maladies professionnelles (prévus à l'article R. 461-3 du Code de la sécurité sociale) et contractée dans les conditions mentionnées dans le tableau concerné.

Maternité

Protection de la salariée enceinte

- Une candidate à un emploi n'est pas tenue de révéler son état de grossesse pendant la phase de recrutement.
- Il est interdit à l'employeur de rechercher des informations sur l'éventuel état de grossesse d'une salariée.
- Pendant la grossesse, le congé de maternité et les quatre semaines qui suivent, la salariée ne peut pas être licenciée sauf si elle commet une faute grave non liée à son état de grossesse.
- Pendant la durée du congé de maternité, l'employeur ne peut en aucun cas licencier la salariée même s'il peut invoquer une faute grave ou l'impossibilité de maintenir le contrat de travail.
- Une salariée en état de grossesse médicalement constaté peut démissionner sans préavis et sans avoir à payer d'indemnités de rupture.
- La salariée bénéficie d'autorisations d'absence sans diminution de rémunération pour se rendre aux examens médicaux obligatoires de surveillance médicale de la grossesse et des suites de l'accouchement.

Durée du congé de maternité

	Avant l'accouchement (congé prénatal)	Après l'accouchement (congé postnatal)	Total
Cas général 1re ou 2e naissance 3e naissance	 6 semaines 8 semaines	 10 semaines 18 semaines	 16 semaines 26 semaines
Naissance de jumeaux	12 semaines	22 semaines	34 semaines
Naissance simultanée de plus de deux enfants	24 semaines	22 semaines	46 semaines

Tab.3. **Durée du congé maternité**

En aucun cas, une femme ne peut être employée pendant une période totale de huit semaines, dont deux semaines avant l'accouchement et six semaines après.

Si l'accouchement a lieu avant la date présumée, la durée totale du congé de maternité n'est pas réduite : dans ce cas, la durée du congé prénatal qui n'a pas été prise est reportée à l'expiration du congé postnatal.

Pouvoir disciplinaire de l'employeur

Généralités

Outre un pouvoir de direction de son entreprise, l'employeur exerce sur ses salariés un pouvoir disciplinaire réglementé par le Code du travail. L'employeur établit des règles que le salarié est tenu de respecter sous peine de sanctions. Dans les entre-

prises de vingt salariés et plus, le règlement intérieur, obligatoire, fixe des règles dans deux domaines :

- l'hygiène et la sécurité ;
- la discipline.

En matière disciplinaire, il contient nécessairement un certain nombre de clauses qui ne peuvent avoir un caractère discriminatoire ou porter atteinte aux libertés. En cas d'illégalité, l'inspecteur du travail peut intervenir.

Sanctions

Outre le règlement intérieur, le pouvoir disciplinaire de l'employeur peut se manifester sous forme de sanctions. L'article L. 122-40 du Code du travail donne une définition de la sanction : il s'agit de « toute mesure, autre que les observations verbales, prise par l'employeur à la suite d'un agissement du salarié, considéré par lui comme fautif, que cette mesure soit de nature à affecter immédiatement ou non la présence du salarié dans l'entreprise, sa fonction, sa carrière ou sa rémunération ».

La sanction doit être proportionnée et justifiée par rapport aux faits reprochés au salarié. Les sanctions sont diverses. Les plus répandues sont les suivantes :

- le blâme ;
- l'avertissement (écrit ou verbal) ;
- la mise à pied disciplinaire, c'est-à-dire la suspension temporaire du contrat de travail. Le salarié ne peut donc plus exercer ses fonctions et ne perçoit donc plus, pendant cette période, son salaire ;
- la mutation disciplinaire ;
- la rétrogradation ;
- le licenciement.

La loi et/ou la jurisprudence interdisent certaines sanctions :

- les sanctions discriminatoires : l'article L. 122-45 du Code du travail prévoit que l'employeur ne peut pas sanctionner un salarié en raison de son origine, de son sexe, de ses mœurs, de sa situation de famille, de ses activités syndicales, de ses convictions religieuses, etc.
- les sanctions pécuniaires : l'article L. 122-42 du Code du travail précise : « Les amendes ou autres sanctions pécuniaires sont interdites. Toute disposition ou stipulation contraire est réputée non écrite ».

Attention :

- la sanction pécuniaire est interdite mais la sanction disciplinaire ayant des répercussions pécuniaires est légale ;
- au non-cumul des sanctions : selon la jurisprudence, un même fait ne peut faire l'objet de deux sanctions distinctes.

Procédure disciplinaire

Cette procédure comporte deux phases : l'entretien préalable et la notification de la sanction.

▸ Entretien préalable

Avant la notification de la sanction, un entretien préalable doit avoir lieu. Le salarié est donc convoqué. Cette convocation est écrite. Elle est soit remise en main propre contre décharge, soit adressée par lettre recommandée envoyée dans le même délai. La convocation indique :

- l'objet de l'entretien entre l'employeur et le salarié ;
- la date ;
- l'heure ;
- le lieu de cet entretien ;

Toutefois, le salarié peut être dispensé de préavis :

- à sa demande et après acceptation de l'employeur (un écrit est conseillé). Dans ce cas, l'indemnité de préavis n'est pas due ;
- à l'initiative de l'employeur. Celui-ci doit néanmoins verser l'indemnité de préavis.

L'article 20 de la convention collective de la pharmacie d'officine précise : « Pendant la durée du délai-congé, le salarié sera autorisé à s'absenter chaque jour pendant deux heures pour rechercher du travail. Ces absences, qui seront fixées un jour au gré du salarié, un jour au gré de l'employeur, seront payées. Toutefois, l'employeur pourra permettre le blocage de ces heures d'absence si le salarié en fait la demande. »

Licenciement non économique

▸ Définition

Le licenciement est l'acte par lequel l'employeur met fin au contrat de travail qui le lie au salarié. Le licenciement d'ordre personnel repose sur la personne du salarié : son comportement (faute, etc.), ses capacités (inaptitude physique, etc.). Pour être valable, la cause du licenciement doit être à la fois réelle et sérieuse. À défaut, le licenciement est irrégulier.

▸ Cause réelle et sérieuse

Le licenciement doit être fondé sur une cause à la fois :

- *réelle*, c'est-à-dire qui repose sur des faits objectifs, vérifiables et non sur une impression ou un jugement subjectif ;
- *sérieuse*, c'est-à-dire suffisamment grave pour rendre inévitable le licenciement. Il convient d'apprécier les événements au cas par cas, selon leur ampleur, leurs conséquences sur la bonne marche de l'entreprise et selon les « états de service » du salarié.

Si le licenciement résulte d'une faute, celle-ci peut, selon son importance (simple, grave ou lourde), dispenser l'employeur du versement de certaines indemnités.

La faute grave est celle qui provoque des troubles sérieux ou des pertes pour l'entreprise et rend impossible le maintien du salarié dans l'entreprise. Dans ce cas, aucun préavis ni indemnités de licenciement ne sont dus. Absences non autorisées, indiscrétions, certaines fautes professionnelles, etc. peuvent, selon les circonstances, constituer une faute simple – mais suffisante pour justifier le licenciement – ou une faute grave.

La faute lourde a toutes les caractéristiques de la faute grave, renforcée par l'intention du salarié de nuire à l'employeur ou à l'entreprise (vol, détournement de fonds). Elle est privative également, outre les indemnités de rupture, de l'indemnité des congés payés.

▸ Procédure

Tout employeur qui envisage de rompre – après la période d'essai – le contrat de travail à durée indéterminée d'un salarié pour un motif personnel doit suivre une procédure de licenciement précise :

- convoquer le salarié à un entretien préalable avant toute décision ;
- rédiger et lui envoyer une lettre de licenciement ;
- respecter un préavis.

Nota : dans les entreprises dépourvues d'institution représentative du personnel (comité d'entreprise, délégués du personnel, délégués syndicaux), le salarié convoqué à un entretien préalable au licenciement a la faculté de se faire assister lors de cet entretien par un conseiller du salarié. Celui-ci exerce sa mission à titre bénévole. Il est soumis au secret professionnel et, plus généralement, à une obligation de discrétion. En cas de licenciement dans ces entreprises, la lettre de convocation à l'entretien préalable au licenciement (envoyée en recommandé avec accusé de réception ou

remise en main propre contre récépissé) doit mentionner la faculté pour le salarié de se faire assister par un conseiller de son choix et préciser l'adresse des services où la liste des conseillers du département est disponible.

▸ Préavis

Sauf faute grave ou lourde, un préavis doit être observé d'une durée au moins égale à :

- un mois, si l'ancienneté du salarié est comprise entre six mois et deux ans ;
- deux mois, pour une ancienneté de deux années ou plus. Le préavis débute le jour de la première présentation de la lettre de notification, que le salarié en accuse réception ou non.

L'article 20 de la convention collective de la pharmacie d'officine précise : « Pendant la durée du délai-congé, le salarié sera autorisé à s'absenter chaque jour pendant deux heures pour rechercher du travail. Ces absences, qui seront fixées un jour au gré du salarié, un jour au gré de l'employeur, seront payées. Toutefois, l'employeur pourra permettre le blocage de ces heures d'absences si le salarié en fait la demande. »

▸ Indemnités

L'indemnité légale de licenciement constitue le droit minimal du salarié :

- en contrat à durée indéterminée et licencié pour un motif autre qu'une faute grave ou lourde ;
- comptant au moins deux ans d'ancienneté dans l'entreprise à la date de la notification du licenciement.

Son montant varie selon qu'il s'agit d'un licenciement pour motif personnel ou d'un licenciement pour motif économique. Versée à la fin du préavis, que ce dernier soit exécuté ou non, l'indemnité légale de licenciement est calculée :

- à partir d'un salaire de référence ;
- en fonction de l'ancienneté du salarié dans l'entreprise, acquise au terme du préavis même si le salarié est dispensé de l'effectuer.

Pour un licenciement non économique, l'indemnité de licenciement sera égale à 1/10e de mois par année d'ancienneté. Au-delà de dix ans d'ancienneté, ce barème sera majoré de 1/15e de mois pour les années accomplies au-delà des dix ans. Les montants sont doublés si le licenciement est fondé sur un motif économique. Les conventions collectives peuvent prévoir des montants plus élevés.

▸ Documents à remettre au salarié

À la rupture du contrat de travail, quelle qu'en soit l'origine (licenciement, démission, etc.), l'employeur remet obligatoirement au salarié :

- un certificat de travail qui atteste de l'emploi occupé par le salarié dans l'entreprise ;
- une attestation pour l'Assedic indispensable pour faire valoir éventuellement les droits à l'allocation chômage.

Nota : il est fréquent que l'employeur remette au salarié un *reçu pour solde de tout compte* qui est une attestation écrite, signée par le salarié, par laquelle ce dernier reconnaît avoir perçu, lors de la rupture du contrat de travail, la totalité des sommes qui lui étaient dues. Ce document, facultatif, n'a la valeur que d'un simple reçu des sommes qui y figurent ; le salarié peut contester son contenu et réclamer les sommes qu'il estime lui être dues. Ce document est établi en double exemplaire dont un est remis au salarié.

L'employeur doit adresser directement à l'Assedic un exemplaire de l'attestation visée ci-dessus, en sus de l'exemplaire qu'il remet à son salarié, et ce pour toute rupture ou fin de contrat de travail.

Rupture

Le contrat peut être librement rompu par l'employeur ou par l'apprenti (ou par son représentant) pendant les deux premiers mois de l'apprentissage considérés comme période d'essai. Cette résiliation doit être constatée par écrit et notifiée au directeur du centre de formation d'apprentis.

La même règle s'applique lorsque la résiliation est intervenue à l'initiative du salarié à la suite de l'obtention du diplôme ou du titre de l'enseignement technologique qu'il préparait.

Au-delà de la période d'essai, le contrat se poursuit jusqu'à son terme sauf dans les cas suivants :

- résiliation possible du contrat d'apprentissage à la seule initiative de l'apprenti en cas d'obtention du diplôme ou du titre préparé. L'apprenti doit avoir informé l'employeur par écrit au minimum deux mois auparavant ;
- résiliation expresse des deux cosignataires ;
- jugement du conseil de prud'hommes en cas de faute grave ou de manquements répétés de l'une des parties à ses obligations ;
- inaptitude de l'apprenti à exercer le métier choisi.

Contrat de professionnalisation

Ce contrat s'adresse à tous les jeunes âgés de 16 à 25 ans révolus et aux demandeurs d'emploi âgés de 26 ans et plus. Son objectif est de leur permettre d'acquérir une qualification professionnelle et de favoriser leur insertion ou réinsertion professionnelle. Les bénéficiaires âgés de 16 à 25 ans révolus sont rémunérés en pourcentage du Smic selon leur âge et leur niveau de formation ; les salariés âgés de 26 ans et plus perçoivent une rémunération qui ne peut être ni inférieure au Smic ni à 85 % du salaire minimum conventionnel.

Le contrat de professionnalisation est un contrat de travail en alternance à durée déterminée ou indéterminée avec une action de professionnalisation. Il doit dans tous les cas être établi par écrit.

Syndicats et droit syndical

Liberté syndicale

La liberté syndicale comporte le droit d'adhérer au syndicat de son choix ou de ne pas se syndiquer.

- Un syndicat se constitue librement, sans autorisation de l'État.
- Tout salarié, quels que soient son sexe, son âge et sa nationalité, peut librement adhérer au syndicat professionnel de son choix.
- L'exercice du droit syndical est reconnu dans toutes les entreprises dans le respect des droits et libertés garantis par la Constitution de la République, en particulier de la liberté individuelle du travail.
- Les syndicats professionnels peuvent s'organiser librement dans toutes les entreprises.
- Il est interdit à tout employeur de prendre en considération l'appartenance à un syndicat ou l'exercice d'une activité syndicale pour arrêter ses décisions en ce qui concerne notamment l'embauchage, la conduite et la répartition du travail, la formation professionnelle, l'avancement, la rémunération et l'octroi d'avantages sociaux, les mesures de discipline et de congédiement.
- Il est interdit à tout employeur de prélever les cotisations syndicales sur les salaires de son personnel et de les payer au lieu et place de celui-ci.

▹ ***Éligibles***

Sont éligibles les électeurs âgés de 18 ans au moins ayant un an d'ancienneté à condition de ne pas être conjoint, ascendant, descendant, frère, sœur ou allié au même degré du chef d'entreprise. L'inspecteur du travail peut, dans certains cas, accorder des dérogations concernant les conditions d'ancienneté.
Il s'agit d'un scrutin de liste avec attribution des sièges à la proportionnelle, susceptible de comporter deux tours d'élection. L'élection est organisée distinctement par collèges électoraux :

- premier collège : ouvriers et employés ;
- second collège : techniciens, agents de maîtrise, ingénieurs et cadres.

Il y a un collège électoral unique lorsqu'un seul siège est à pourvoir ou si le protocole d'accord préélectoral, signé par la totalité des organisations syndicales représentatives, le prévoit.

Les listes de candidats sont distinctes pour les délégués titulaires et les délégués suppléants dans chacun des collèges. Elles peuvent être incomplètes mais ne peuvent comporter plus de noms que de sièges à pourvoir.

Comité d'entreprise

Les comités d'entreprises (CE) sont obligatoires dans les entreprises de cinquante salariés et plus. Le chef d'entreprise est tenu d'organiser sa mise en place. Il doit être composé de représentants élus du personnel et, éventuellement, de représentants syndicaux désignés par les organisations syndicales. Ce comité assume des attributions économiques, d'une part, sociales et culturelles, d'autre part. Il dispose pour ce faire des moyens matériels et financiers nécessaires. Le chef d'entreprise (ou son représentant) assure les fonctions de président du CE.

Délégation unique

- Dans les entreprises de moins de deux cents salariés, le chef d'entreprise peut décider la mise en place d'une délégation unique de représentation du personnel. Celle-ci réunit les attributions des délégués du personnel et du comité d'entreprise au sein d'une même délégation élue, en confiant les missions du comité d'entreprise aux délégués du personnel. Le nombre et le crédit d'heures des délégués sont augmentés en conséquence.
- Les attributions de la délégation unique sont identiques à celles des délégués du personnel jointes à celles du comité d'entreprise.
- La durée du mandat des délégués du personnel est « ajustée » (réduite ou prolongée) pour la faire coïncider avec celle du comité d'entreprise. Elle est de quatre ans sauf accord de branche différent.
- Le crédit d'heures attribué aux élus du personnel pour exercer leurs attributions de délégué du personnel et de membre du comité d'entreprise est fixé à vingt heures par mois (au lieu de quinze heures en tant que DP).

Chômage

Chômage partiel

▸ Définition

Le chômage partiel permet de faire face à des difficultés économiques passagères ou à des circonstances exceptionnelles (sinistres, travaux importants, difficultés d'approvisionnement, etc.) nécessitant une réduction du temps de travail en deçà de 35 heures ou de la durée conventionnelle si elle est inférieure.

- tenir compte de l'état d'évolution de la technique ;
- remplacer ce qui est dangereux par ce qui ne l'est pas ou ce qui l'est moins ;
- planifier la prévention en y intégrant, dans un ensemble cohérent, la technique, l'organisation du travail, les conditions de travail, les relations sociales, l'influence des facteurs ambiants ;
- prendre des mesures de protection collective et leur donner la priorité sur les mesures de protection individuelle ;
- donner des instructions appropriées aux salariés.

La prévention doit également porter sur les agissements de harcèlement moral ou sexuel.

CHSCT : composition et missions

Des comités d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) sont constitués dans les établissements occupant au moins cinquante salariés.

En l'absence de CHSCT (établissement de moins de cinquante salariés), ce sont les délégués du personnel qui exercent les attributions dévolues normalement au comité.

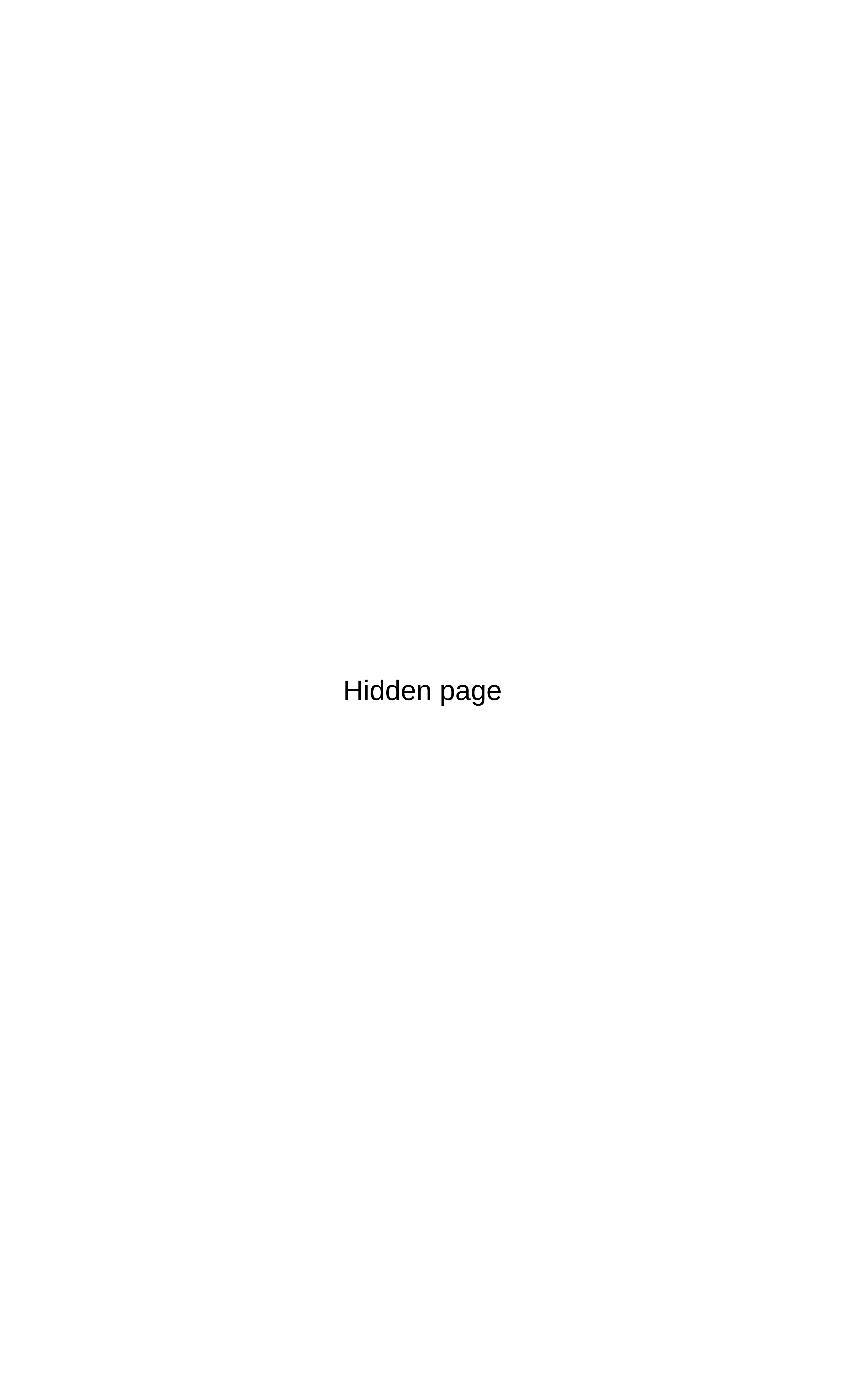
- Le CHSCT est composé :
  - du chef d'établissement ou de son représentant qui en assume la présidence ;
  - d'une délégation du personnel dont les membres – salariés de l'entreprise – sont désignés pour deux ans (mandat renouvelable) par un collège constitué par les membres élus du comité d'entreprise ou d'établissement et les délégués du personnel ;
  - à titre consultatif, du médecin du travail, du chef du service de sécurité et des conditions de travail (à défaut, l'agent chargé de la sécurité et des conditions de travail) et, occasionnellement, toute personne qualifiée de l'établissement désignée par le comité.
- Le CHSCT a pour missions :
  - l'analyse des conditions de travail et des risques professionnels auxquels peuvent être exposés les salariés et, en particulier, les femmes enceintes ;
  - la vérification, par des inspections et des enquêtes, du respect des prescriptions législatives et réglementaires et de la mise en œuvre des mesures de prévention préconisées ;
  - le développement de la prévention par des actions de sensibilisation et d'information. Il peut, par exemple, proposer des actions de prévention en matière de harcèlement sexuel ou moral ;
  - l'analyse des circonstances et des causes des accidents du travail ou des maladies professionnelles ou à caractère professionnel.

Inspection du travail

L'inspection du travail, créée en 1892, donc antérieurement au ministère du Travail et de la Prévoyance, lui est rattachée à partir de 1906. Elle est actuellement régie par le décret du 21 avril 1975 créant un corps interministériel d'inspection du travail par fusion de l'inspection du travail et de la main d'œuvre des transports.

L'inspecteur du travail à pour missions de :

- contrôler l'application du droit du travail (Code du travail, conventions et accords collectifs) dans tous ses aspects : hygiène et sécurité, fonctionnement des institutions représentatives du personnel (comité d'entreprise, délégués du personnel, etc.), durée du travail, contrat de travail, travail clandestin ;
- conseiller et informer les employeurs, les salariés et les représentants du personnel sur leurs droits et obligations ;


Hidden page

- établir la liste des établissements de formation dans lesquels les salariés pourront demander à exercer des fonctions d'enseignement ;
- indiquer les qualifications professionnelles ou les diplômes de l'enseignement technologique qui lui paraissent devoir être développés dans le cadre des contrats de qualification.

Conclusion

Le droit, et plus précisément le droit du travail, est une matière très complexe, difficile à traiter et difficile à étudier pour des élèves qui n'ont pas vocation à devenir des juristes. Il n'est pas dans le propos de cet ouvrage de traiter cette matière de manière exhaustive, mais simplement de permettre d'avoir quelques notions indispensables à tout salarié

Il n'est pas possible de résumer le droit du travail en quelques lignes. Ce sujet est trop vaste et trop complexe pour cela. C'est la raison pour laquelle ce chapitre prend en compte les thèmes les plus fréquents des sujets d'examen de ces dernières années. Il appartiendra à ceux qui souhaitent approfondir le sujet de se référer aux ouvrages et aux sites mentionnés ci-après :

Législation du travail - Sécurité sociale, B. Lescot et A. Cavagnol, Casteilla, 2005-2006.

La Législation du travail, F. Charoux et Y. Jeaneau, Nathan, 2005-2006.

Code du travail, 2007.

Fiches pratiques du ministère de l'Emploi, de la Cohésion sociale et du Logement.

www.cohesionsociale.gouv.fr

Revue pratique de droit social.

CHAPITRE 1

L'officine, un commerce particulier

Définition de l'officine

« On entend par officine l'établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1, ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales ou officinales ».

Dans le cadre de l'officine, la dispensation est assimilée à la vente et le pharmacien, seul habilité à la dispensation, est donc un commerçant.

Définition du commerçant

« Un commerçant est celui qui exerce des actes de commerce, qui en fait sa profession habituelle, en son nom et pour son propre compte. » Considérons les différents éléments de cette définition :

- *actes de commerce :* il s'agit de l'achat, de la vente, de l'échange de marchandises, denrées, valeurs ou services dans un but de bénéfice ;
- *profession habituelle :* la personne vit matériellement de la répétition des actes de commerce ;
- *en son nom et pour son propre compte :* le commerçant est celui au nom de qui et pour le compte de qui sont exercés ces actes de commerce.

Le pharmacien titulaire est donc bien un commerçant puisqu'il achète des médicaments, la plupart du temps au grossiste ou au laboratoire pharmaceutique, les revend à un client et fait un bénéfice. C'est aussi un commerçant puisqu'il tire ses moyens d'existence de façon habituelle en vendant des médicaments ou autres produits définis par le CSP et, enfin, parce qu'il exerce en son nom et pour son propre compte, les pharmaciens adjoints et préparateurs qui l'assistent étant des salariés qui agissent dans l'intérêt du patient pour le compte du ou des pharmacien(s) titulaire(s) de l'officine.

Obligations du commerçant

Le pharmacien, en tant que commerçant, a des obligations qui relèvent du Code du commerce, de la législation fiscale et, s'il a des salariés, du Code du travail.

Obligations résultant du Code du commerce

▸ Inscription au registre du commerce

En tant que commerçant, le pharmacien s'adresse au greffe du tribunal de commerce ; par la suite, l'INSEE (Institut national de la statistique et des études

économiques) inscrira l'entreprise au répertoire national des entreprises (RNE) et lui attribuera :

- un numéro de SIREN, numéro à neuf chiffres qui se décompose en trois groupes de trois chiffres attribués en fonction de l'ordre d'inscription de l'entreprise ;
- un numéro de SIRET qui identifie l'établissement et qui se compose de quatorze chiffres (les neuf chiffres du numéro de SIREN plus cinq chiffres supplémentaires) ;
- un code APE qui identifie le secteur d'activité de l'entreprise.

Le numéro de SIREN devra figurer sur tous les documents commerciaux de la pharmacie.

▸Comptabilité et livres comptables

Le pharmacien en tant que commerçant est dans l'obligation d'inscrire au jour le jour ses recettes et ses dépenses de manière à établir en fin d'année un bilan d'exploitation. Il doit tenir :

- un *livre journal*, côté et paraphé par une autorité de police, conservé pendant dix ans, qui comprend plusieurs colonnes où sont ventilées les différentes opérations de l'officine (entrées et sorties d'argent liquide, recette journalière en liquide, cartes bancaires, chèques et tiers payant) ;
- un *livre des achats* avec une colonne « achat » par taux de TVA et une colonne « frais » ;
- un *registre des assemblées*, dans le cas où la pharmacie serait en société, qui retranscrit les différentes décisions prises au cours des assemblées ;
- un livre d'inventaire.

▸Compte bancaire ou postal

Il est aussi obligatoire de posséder un compte bancaire ou postal.

Obligations résultant de la législation fiscale

Selon les directives de l'administration fiscale, le commerçant devra verser un certain nombre de taxes et d'impôts :

- *impôt sur le revenu* ;
- *taxe professionnelle :* elle est due par toute personne exerçant en France une activité professionnelle non salariée. Elle sert à financer le budget des communes, départements et régions ainsi que certains organismes : chambres de commerce et d'industrie, chambres des métiers ;
- *taxe sur la valeur ajoutée :* taxe payée par toutes les entreprises à chaque stade de la production d'un bien ou d'un service ;
- *taxe d'apprentissage :* elle est obligatoire dès que l'entreprise possède au moins un salarié et lorsqu'elle est soumise à l'impôt sur le revenu ou sur les sociétés. Elle sert à financer les dépenses nécessaires au développement de l'enseignement technologique et professionnel de l'apprentissage ;
- *taxe sur les salaires :* tout salaire est soumis à une taxe égale au minimum à 4,25 % de son montant.

Obligations résultant du Code du travail

Dans la mesure où il emploie des salariés, le commerçant est soumis à la législation du travail, ce qui entraîne certaines obligations :

- l'*immatriculation en tant qu'employeur* : nécessité d'être immatriculé aux caisses d'assurance maladie, d'allocations familiales et de chômage et, donc, de verser les cotisations obligatoires à l'Urssaf ;
- la *tenue de certains livres :*
  - *livre de paie :* côté et paraphé par le juge du tribunal, conservé cinq ans, il contient tous les éléments des salaires ; possibilité de conserver aussi les bulletins de salaire.

Agrément DGI N° B2102 1005
N° 10167*06
Formulaire obligatoire (article 53 A du code général des impôts)

③ COMPTE DE RÉSULTAT DE L'EXERCICE (En liste)

D.G.I. N° 2052 | 2
(2004)

Désignation de l'entreprise : ENT Pharmacie

			Exercice N 31122004 France		Exportations et livraisons intracommunautaires		Total	Exercice (N-1)
PRODUITS D'EXPLOITATION	Ventes de marchandises *	FA		FB		FC		
	Production vendue { biens *	FD		FE		FF		
	Production vendue { services *	FG		FH		FI		
	Chiffres d'affaires nets *	FJ		FK		FL		
	Production stockée *					FM		
	Production immobilisée *					FN		
	Subventions d'exploitation					FO		
	Reprises sur amortissements et provisions, transfert de charges * (9)					FP		
	Autres produits (1) (11)					FQ		
	Total des produits d'exploitation (2) (I)					FR		
CHARGES D'EXPLOITATION	Achats de marchandises (y compris droits de douane) *					FS		
	Variation de stock (marchandises) *					FT		
	Achats de matières premières et autres approvisionnements (y compris droits de douane) *					FU		
	Variation de stock (matières premières et approvisionnements) *					FV		
	Autres achats et charges externes (3) (6 bis) *					FW		
	Impôts, taxes et versements assimilés *					FX		
	Salaires et traitements *					FY		
	Charges sociales (10)					FZ		
	DOTATIONS D'EXPLOITATION — Sur immobilisations { - dotations aux amortissements *					GA		
	DOTATIONS D'EXPLOITATION — Sur immobilisations { - dotations aux provisions *					GB		
	DOTATIONS D'EXPLOITATION — Sur actif circulant : dotations aux provisions *					GC		
	DOTATIONS D'EXPLOITATION — Pour risques et charges : dotations aux provisions					GD		
	Autres charges (12)					GE		
	Total des charges d'exploitation (4) (II)					GF		
1 - RÉSULTAT D'EXPLOITATION (I - II)						GG		
Opérations en commun	Bénéfice attribué ou perte transférée * (III)					GH		
	Perte supportée ou bénéfice transféré * (IV)					GI		
PRODUITS FINANCIERS	Produits financiers de participations (5)					GJ		
	Produits des autres valeurs mobilières et créances de l'actif immobilisé (5)					GK		
	Autres intérêts et produits assimilés (5)					GL		
	Reprises sur provisions et transferts de charges					GM		
	Différences positives de change					GN		
	Produits nets sur cessions de valeurs mobilières de placement					GO		
	Total des produits financiers (V)					GP		
CHARGES FINANCIÈRES	Dotations financières aux amortissements et provisions *					GQ		
	Intérêts et charges assimilées (6)					GR		
	Différences négatives de change					GS		
	Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement					GT		
	Total des charges financières (VI)					GU		
2 - RÉSULTAT FINANCIER (V - VI)						GV		
3 - RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS (I - II + III - IV + V - VI)						GW		

EXEMPLAIRE A CONSERVER PAR LE DÉCLARANT

(RENVOIS : voir tableau n° 2053) * Des explications concernant cette rubrique sont données dans la notice n° 2032

Agrément DGI N° 82101 2005
N°10947*04
Formulaire obligatoire (article 53 A du code général des impôts).

④ COMPTE DE RÉSULTAT DE L'EXERCICE (Suite)

D.G.I. N° 2053 2
(2004)

EXEMPLAIRE A CONSERVER PAR LE DÉCLARANT

Désignation de l'entreprise BNT Pharmacie

			Exercice N	Exercice N - 1
PRODUITS EXCEPTIONNELS	Produits exceptionnels sur opérations de gestion	HA		
	Produits exceptionnels sur opérations en capital *	HB		
	Reprises sur provisions et transferts de charges	HC		
	Total des produits exceptionnels (7) (VII)	HD		
CHARGES EXCEPTIONNELLES	Charges exceptionnelles sur opérations de gestion (6 bis)	HE		
	Charges exceptionnelles sur opérations en capital *	HF		
	Dotations exceptionnelles aux amortissements et provisions	HG		
	Total des charges exceptionnelles (7) (VIII)	HH		
4 - RÉSULTAT EXCEPTIONNEL (VII - VIII)		HI		
Participation des salariés aux résultats de l'entreprise (IX)		HJ		
Impôts sur les bénéfices * (X)		HK		
TOTAL DES PRODUITS (I + III + V + VII)		HL		
TOTAL DES CHARGES (II + IV + VI + VIII + IX + X)		HM		
5 - BÉNÉFICE OU PERTE (Total des produits - total des charges)		HN		
RENVOIS (1)	Dont produits nets partiels sur opérations à long terme	HO		
(2) Dont	produits de locations immobilières	HY		
	produits d'exploitation afférents à des exercices antérieurs (à détailler au (8) ci-dessous)	1G		
(3) Dont	- Crédit-bail mobilier *	HP		
	- Crédit-bail immobilier	HQ		
(4)	Dont charges d'exploitation afférentes à des exercices antérieurs (à détailler au (8) ci-dessous)	1H		
(5)	Dont produits concernant les entreprises liées	1J		
(6)	Dont intérêts concernant les entreprises liées	1K		
(6bis)	Dont dons faits aux organismes d'intérêt général (art. 238 bis du C.G.I.)	HX		
(9)	Dont transfert de charges	A1		
(10)	Dont cotisations personnelles de l'exploitant (13)	A2		
(11)	Dont redevances pour concessions de brevets, de licences (produits)	A3		
(12)	Dont redevances pour concessions de brevets, de licences (charges)	A4		
(13)	Dont primes et cotisations complémentaires personnelles : facultatives A6 ; obligatoires A9			

(7) Détail des produits et charges exceptionnels (Si ce cadre est insuffisant, joindre un état du même modèle) :	Exercice N — Charges exceptionnelles	Exercice N — Produits exceptionnels
DETAIL EN ANNEXE		

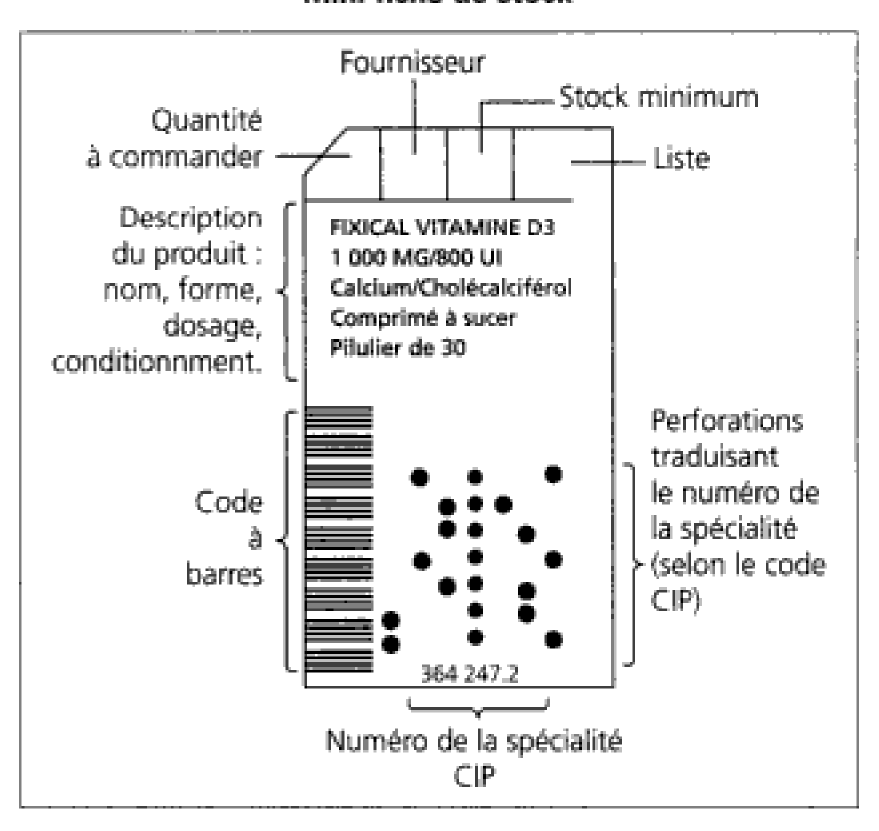
(8) Détail des produits et charges sur exercices antérieurs :	Exercice N — Charges antérieures	Exercice N — Produits antérieurs

* Des explications concernant cette rubrique sont données dans la notice n° 2032

Exemple : pour un CA de 1 450 K€, on nous donne :
VA = 220 K€
Frais de personnel = 30 K€
ITVA = 6K€

EBE = 220 - (30 + 6) = 220 - 36 = 184 k€
Excédent en % = (184 : 1 450) × 100 = 12,68 %

Mini-fiche de stock



Mini-fiche et stock

Chaque produit a généralement un système de double fiche, l'une de couleur blanche, l'autre de couleur jaune ; la fiche blanche (ou jaune) est placée à l'emplacement spécifique du produit, la fiche jaune (ou blanche) sera retirée lors de toute commande de produit.

Lors de la commande, l'officine utilise un système de télétransmission à l'aide d'un réseau téléphonique couplé à un appareil de lecture optique de la fiche directement en relation avec le grossiste répartiteur concerné.

À la réception du produit, la quantité reçue est notée sur la fiche jaune dans la case correspondant au mois concerné. En fin de mois, la somme des quantités commandées, et donc reçues, est effectuée. De la même manière, en fin d'année, on effectue la moyenne des quantités reçues sur l'année ; ce chiffre sera reporté au recto, dans la case *Quantité à commander*.

Le suivi de cette fiche va permettre de calculer la rotation du stock du produit ; ainsi, les quantités ne seront commandées que si nécessaire (en fonction de la quantité minimale à avoir en stock), le stock à avoir pourra être à tout moment modifié en fonction de la demande.

Code CIP et modulus 11

À l'origine, le code CIP correspondait à un numéro d'identification établi par le Club interpharmaceutique (CIP) et n'était utilisable que par la profession pharmaceutique. Par la suite, ce code a été repris par l'Afssaps et ce numéro correspond maintenant aussi au numéro d'autorisation de mise sur le marché du produit (AMM) et devient donc obligatoire sur le conditionnement des médicaments.

Ce Club interpharmaceutique regroupe plus de 300 adhérents que l'on retrouve parmi les fabricants, les répartiteurs, les dépositaires, les organisations patronales ou professionnelles de la pharmacie d'officine, des pharmaciens hospitaliers et des systèmes de biologie.

▸ Détail du code CIP

Ce code CIP est un numéro à six chiffres avec un septième chiffre qui constitue la clé. Il porte à l'heure actuelle le nom de « code identifiant de présentation ». Les deux

premiers chiffres de ce code permettent de reconnaître la catégorie à laquelle le médicament appartient :

- de 000 000 à 199 999 : médicaments homéopathiques unitaires ;
- de 200 000 à 229 999 : médicaments destinés à l'export ;
- de 300 000 à 399 999 : médicaments à usage humain ;
- de 500 000 à 549 000 : médicaments à usage dentaire ;
- de 550 000 à 599 999 : médicaments du circuit hospitalier ;
- de 670 000 à 699 999 : médicaments à usage vétérinaire ;
- de 850 000 à 899 999 : séries réservées à l'homéopathie.

De plus, le code CIP commence par le chiffre 3 pour tous les médicaments à usage humain à l'officine et par le chiffre 6 pour ceux pouvant être vendus en parapharmacie. Le code CIP est spécifique d'une présentation d'une spécialité dans une forme, un dosage, un conditionnement.

Exemple :

- Sectral 200 mg conditionné en 30 comprimés : code CIP 3404703 ;
- Sectral 200 mg conditionné en 100 comprimés : code CIP 5589919 ;
- Sectral 400 mg conditionné en 30 comprimés : code CIP 320077.

Ce code CIP se retrouve sur le conditionnement primaire et secondaire du produit et sur la vignette s'il y a lieu. À noter que la présentation de Sectral 200 boîte de 100 cp est, à la lecture du code CIP, à usage hospitalier.

Détail du code CIP

Une décision de l'AFSSAPS du 9 mars 2007 porte modification des codes identifiant de présentation dans les AMM des spécialités pharmaceutiques à usage humain ; la nomenclature en 7 caractères étant saturée, la révision de la syntaxe est rendue nécessaire au 1er janvier 2009 ; chaque présentation sera désormais identifiée par 13 caractères qui dérivent du précédent à 7 chiffres.

▸ Modulus 11

Nous avons vu que le code CIP est constitué de six chiffres et d'une clé. Pour l'instant, nous n'avons parlé que des six premiers chiffres qui permettent d'identifier la catégorie à laquelle appartient le médicament. Le septième chiffre appelé « clé » ou « chiffre de contrôle » se calcule à partir des six premiers.

Exemple : prenons un produit de code CIP 369298. Chacun des chiffres lus de gauche à droite va être multiplié de la manière suivante : le premier par 2, le deuxième par 3, le troisième par 4, le quatrième par 5, le cinquième par 6 et le dernier par 7, ce qui nous donne :

$3 \times 2 = 6$
$6 \times 3 = 18$
$9 \times 4 = 36$
$2 \times 5 = 10$
$9 \times 6 = 54$
$8 \times 7 = 56$

Tous ces résultats sont additionnés : 6 + 18 + 36 + 10 + 54 + 56 = 180.

Ce chiffre de 180 est finalement divisé par 11 (modulus 11) : le reste de cette division est 4 et correspond au chiffre clé.

Le code CIP complet de ce produit est donc : 369298 4 (Caduet® 10 mg amlodipine, 10 mg atorvastatine).

▸ Mise à jour des fichiers

En relation avec l'Afssaps, la direction de la pharmacie vétérinaire et le ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, le CIP annule les codes des médicaments lorsque

leur AMM a été supprimée et réactualise les fichiers lors de l'apparition de nouveaux médicaments.

Code-barres

Présentation du code-barres

Il est constitué d'une suite de barres parallèles, d'épaisseur variable et d'intervalles variables appelés « espaces ». Ce code est lisible automatiquement par un dispositif de lecture optique qui balaie transversalement le symbole. C'est en quelque sorte une clé qui permet, sans erreur, une identification rapide des produits.

Il existe différentes catégories de code-barres :

- les numériques (UPC, EAN) ;
- l'alphanumérique (code 39, code 128).

Tout code-barres possède une structure bien précise :

Marge de début	Caractère de début	Message sur n caractères	Caractère de contrôle	Caractère de fin	Marge de fin

Principaux codes-barres

▸Code EAN 13

C'est le code le plus utilisé, on le trouve sous le terme d'« UPC » aux États-Unis et de « JAN » au Japon. En France, il est attribué par le GENCOD (Groupement d'études, de normalisation et de codification) devenu GS1 par fusion de EAN, organisme européen et UCC, organisme américain et il est destiné à la grande distribution.

Détail de ce code :

- il est à 8 (code EAN 8) ou 13 caractères (code EAN 13) ;
- les deux premiers caractères de ce code correspondent au numéro du pays (30 à 37 pour la France) ;
- les cinq caractères suivants concernent le numéro de l'entreprise attribué par le GS1 ;
- les cinq suivants représentent le code du produit délivré par l'entreprise ;
- le dernier caractère est la clé de contrôle.

Chaque caractère est encodé par deux barres et deux espaces sur sept modules, chaque barre et chaque espace ayant une épaisseur de un à quatre modules.

▸Code 39

C'est le code utilisé dans les applications industrielles et c'est le code retenu par la profession pharmaceutique. Il peut coder jusqu'à 43 caractères.

Détail de ce code :

- il est de longueur variable et bidirectionnel ;
- la dénomination 39 est due à sa structure ; chaque caractère est encodé par neuf éléments (cinq barres et quatre espaces) parmi lesquels trois sont larges et six étroits ;
- ce code utilise un caractère particulier, l'astérisque (*) qui marque le début et la fin du code.

▸Code vignette

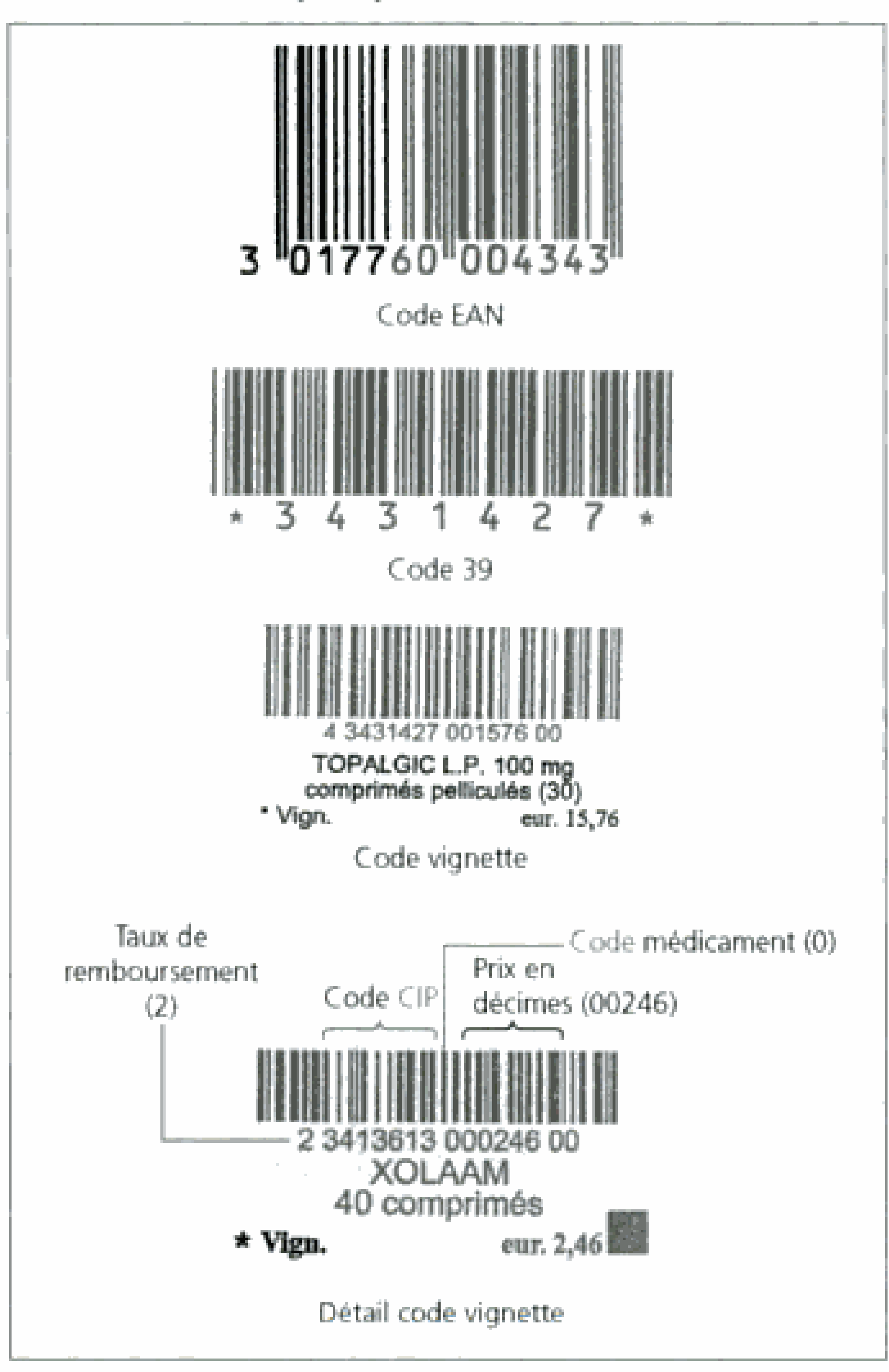
Sur la vignette, on trouve un code-barres particulier constitué de quatorze caractères.

Détail de ce code :

- le premier caractère indique le taux de remboursement de la Sécurité sociale ; le chiffre 2 indique un taux de remboursement de 35 % par la SS, le chiffre 4 un taux

de remboursement de 65 %, le chiffre 9 un taux de remboursement de 15 %, le chiffre 1 un taux de remboursement de 100 % ;
- les sept caractères suivants correspondent au code CIP ;
- le caractère suivant indique s'il s'agit d'une spécialité allopathique, notée 0, ou homéopathique, notée de 1 à 9 ;
- les cinq caractères suivants correspondent au prix en centimes d'euros complété à gauche par autant de 0 nécessaires pour former cinq caractères (ex. : 2,50 € sera représenté par 00250).

Les principaux codes à barres



Lecture du code-barres

Cette lecture nécessite plusieurs éléments :
- un crayon optique qui permet de balayer en ligne droite le code ; la vitesse de balayage doit être constante ;
- un décodeur qui reçoit les informations du crayon optique sous forme d'impulsions électriques dont l'amplitude est fonction des barres espaces ; l'ensemble de ces impulsions est mis en mémoire. Dans le cas du code 39, le décodeur peut effectuer la lecture dans les deux sens.

Groupement

Il s'agit d'un regroupement qui peut commander directement au laboratoire les besoins cumulés des officines adhérentes et, du fait des grandes quantités, bénéficier ainsi de bonnes remises ; chaque pharmacie reçoit ensuite sa livraison en fonction de sa demande initiale.

Réception de la commande

Selon le circuit d'approvisionnement choisi par le pharmacien, nous devons envisager différents types de réception de commande.

Livraison

Elle peut être faite :
- par le fournisseur lui-même (cas des répartiteurs et de certains laboratoires) ;
- par un transporteur (routier ou ferroviaire).

Réception de la commande

- Cas du grossiste répartiteur : aucune formalité, les marchandises sont livrées en casiers scellés avec un bon de livraison.
- Cas d'une livraison directe du laboratoire : le transporteur présente un volet en plusieurs exemplaires, un destiné à la pharmacie, un pour le transporteur, un pour le laboratoire expéditeur. Après vérifications, la pharmacie appose le tampon de l'officine, signe et peut noter des remarques éventuelles (produit cassé, endommagé au niveau du conditionnement, nombre de colis erroné, etc.). La livraison s'accompagne également d'un bon de livraison.

Bon ou bordereau de livraison

C'est un document qui accompagne les produits lors de la livraison. Il comporte la liste des produits livrés, leur nombre ; le prix n'est pas toujours indiqué.
- Cas du bon de livraison du répartiteur : sur ce bon (bordereau) de livraison, on trouve toujours :
  - les nom, adresse et numéro d'identification du pharmacien ;
  - la date de livraison ;
  - le numéro de tournée de la livraison ;
  - le numéro de la téléphoniste et l'heure d'appel ;
  - la liste des produits et articles commandés, souvent classés par catégorie (accessoires, spécialités, diététique) ;
  - la quantité commandée et la quantité livrée ; dans le cas où le produit ne pourrait être livré, on trouve les sigles suivants :
    - MF : manque chez le fabricant ;
    - FSP : fabrication suspendue provisoirement ;
    - NFP : ne se fait plus ;
    - PS : pas en stock.
- Cas du bordereau de livraison du laboratoire : on y trouve les nom et adresse du pharmacien, la désignation des produits commandés, la quantité commandée et livrée.

Bon de livraison

EURODEP / IDIM
ZAC du Parc de Compans
5 à 9, rue Antoine de Saint-Exupéry

77290 MITRY-MORY
Tél 0160948585
Fax 0160270220

Le 13/09/06 18:46
Page 1 de 1

BON DE LIVRAISON

Livré à :
PHARMACIE

AVENUE DE

84200
France

VOTRE COMMANDE		NOTRE EXPEDITION	
Date	Référence	Date	Référence
13/09/06	9066256244	13/09/06	3M6366807
	8M60281288	C	188685 /

Code client : 0020462IDI B01

Transporteur : MORY
Poids brut total : 69,7 KG

Px base	Code ACL	Désignation	Qté cdée	Qté livrée	COLIS				
					Type	Nombre	PCB	Nb unités	Numéro
5.620	7104754	GESTARELLE G CAPS 30	12	12	Colis détail			12	1
3.150	7710897	RAP PHYTO TUBE 100ML	15	15	Colis détail			1	1
					Colis détail			3	1
					Colis détail			11	1
2.600	3066933	METEOXANE GELULES BT 60	15	15	Colis détail			15	1
4.410	6533424	SAFORELLE SOL LAV FL250 ML	60	60	Colis standard	2	24	48	2 - 3
					Colis détail			12	1
8.820	2552212	SAFORELLE DUO 250ML ET CR 50ML	24	24	Colis standard	2	12	24	9 - 10
3.400	7616738	SAFORELLE PED GEL DOUX Fl250ML	24	24	Colis standard	1	24	24	8
13.440	2549434	SAFORELLE SOL LAV 500ML X 2	24	24	Colis standard	4	6	24	4 - 7

Nombre de lignes : 7
Nombre total de cartons : 10
Nombre de colis standard : 9
Nombre de colis détail : 1
Nombre de palettes homogènes :
Nombre d'unités livrées : 174

IDIM
3 RUE DES QUATRE CHEMINEES

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

Aucune réclamation ne sera prise en compte au-delà d'un délai de trois mois à partir de la date de facture

EURODEP

Contrôle de la livraison

C'est une étape très importante car de cette vérification dépend le bon déroulement de la dispensation et le règlement des factures en fonction des produits réceptionnés.

▸ Conformité livraison-bordereau

À partir du bon de livraison reçu, après avoir déballé sur un emplacement prévu à cet effet tous les produits livrés, un pointage ligne par ligne est effectué afin de vérifier

Différents modes de rangement des produits

Lorsque les produits arrivent à la pharmacie, ils sont déballés, triés et classés sur le comptoir de déballage. Dans le cas où l'officine travaillerait avec les fiches de stock, on note sur la fiche correspondant à chaque produit commandé la quantité reçue. Dans le cas où la commande serait passée directement par télétransmission, les produits sont rangés aussitôt après vérification de la conformité produit-bon de livraison-quantité commandée.

Le rangement des produits se fait toujours de la manière suivante : *les derniers arrivés sont placés derrière ceux qui sont déjà en stock* afin d'assurer une bonne rotation et de vendre les produits les plus anciens avant les plus récents : « Premier entré, premier sorti ».

Rangement des produits chimiques et galéniques

Dans un premier temps, on enregistre les produits sur le registre des matières premières. Puis on sépare les produits appartenant à une liste de substances vénéneuses des produits sans substance vénéneuse.

▸ Produits contenant des substances vénéneuses

Le stockage de ces produits a été détaillé au chapitre « Législation pharmaceutique et vétérinaire ».

▸ Produits sans substance vénéneuse

En fonction de l'officine, on trouvera des modes de rangement différents :
- produits liquides et solides séparés ;
- produits chimiques et galéniques séparés ;
- produits chimiques solides et liquides séparés des produits galéniques liquides et solides.

Chaque catégorie est généralement rangée par ordre alphabétique.

Rangement des spécialités

▸ Bases du rangement

On va distinguer deux catégories de stock pour les spécialités dont dépendra l'emplacement de rangement.

▹ *Stock de service*

C'est l'ensemble des spécialités destinées à la vente qui est rangé près des comptoirs ; les quantités ne sont pas très importantes mais suffisantes pour satisfaire journalièrement la clientèle.

▹ *Stock de réserve*

Il s'agit de spécialités qui sont commandées en grande quantité, le plus souvent directement au laboratoire fabricant ; ces spécialités ne peuvent être rangées toutes au même endroit, la plus grande partie est mise « en réserve » et alimentera au fur et à mesure le stock de service.

▸ Modes de stockage

Chaque officine a opté pour un mode de stockage la plupart du temps adapté en priorité à la surface du local et à la disposition des locaux. On pourra citer les dispositifs suivants :

Repérer les produits périmés

Tout produit possède une date de péremption portée en clair sur le conditionnement primaire et secondaire. On trouve généralement les mentions « À utiliser avant le ... » ou « Date limite d'utilisation ... ». Il est important que le personnel de l'officine vérifie les dates de péremption de manière régulière (le mieux serait une première vérification dès la réception de la commande) afin de bien satisfaire la clientèle, de donner une bonne image de marque de la pharmacie et d'éviter sur le plan fiscal une perte d'exploitation.

Devenir des produits périmés

Dans un premier temps, il peut y avoir possibilité de reprise par le laboratoire ou le grossiste. Sinon, *ils ne peuvent pas être simplement jetés dans une poubelle* susceptible d'être visitée avant le passage des éboueurs. Il est *tout aussi inacceptable d'envisager d'éliminer ces produits* dans les éviers ou les toilettes, ce qui entraînerait une pollution supplémentaire des eaux de rivière ou de fleuve.

Aujourd'hui, il existe dans les grandes villes des organismes agréés qui récupèrent les produits périmés et usagés et les détruisent généralement dans des fours crématoires.

Il est impératif pour l'officine de pouvoir justifier de toute destruction puisque c'est une quantité qui disparaît du stock et qui constitue une perte d'exploitation qu'il conviendra de déclarer sur le plan fiscal.

CHAPITRE 4

Taxe sur la valeur ajoutée (TVA)

Définition

La TVA (taxe sur la valeur ajoutée) est un impôt indirect qui est inclus dans le prix de vente total d'une marchandise ou d'une prestation de service. On parle d'« impôt indirect » car elle ne concerne pas les revenus des personnes. Cette taxe, proportionnelle au prix du produit ou de la prestation, est toujours calculée sur le prix de vente net. La TVA est facturée par une entreprise à ses clients ; les clients en versent le montant et cette somme est reversée à l'État.

Principe du versement de la TVA à l'État :
Le montant de la TVA versée à l'état se calcule à partir de la formule suivante :

TVA versée à l'état = TVA collectée sur vente – TVA versée à l'achat

Exemple : un pharmacien achète un produit TVA 5,5 % au PAHT = 10 € (PATTC = 10,55 €)
Il revend ce produit au PVHT = 12 € (PVTTC = 12,66 €)
Selon la formule ci-dessus : TVA versée à l'état = 0,66 – 0,55 = 0,11 €

Différents taux de TVA appliqués en officine

Taux à 2,1 % dit « super réduit »

Ce taux s'applique :
- aux médicaments remboursables par la Sécurité sociale ;
- aux produits sanguins et dérivés ;
- à certaines matières premières.

Les médicaments concernés sont :
- les spécialités remboursables par la Sécurité sociale ;
- les préparations officinales et magistrales conformes à la législation SS ;
- les matières premières conformes à la Pharmacopée et entrant dans la composition des médicaments ;
- les cellules sanguines, plasma et produits dérivés du sang.

Taux à 5,5 % dit « réduit »

Ce taux s'applique :
- aux spécialités pharmaceutiques non remboursables par la Sécurité sociale ;
- aux spécialités grand public ;
- aux laits et farines pour nourrissons ;

- à l'herboristerie ;
- aux produits diététiques et de régime ;
- à l'orthopédie et objets de petit appareillage (chevillières, genouillères, collier cervical).

Taux à 19,6 % dit « normal »

Ce taux s'applique :
- à la parapharmacie ;
- aux médicaments vétérinaires ;
- aux pansements et aux cotons ;
- aux accessoires ;
- à la parfumerie.

Abréviations à connaître

HT : hors taxes.
PAHT : prix d'achat hors taxes ou prix pharmacien.
PATTC : prix d'achat toutes taxes comprises.
PVHT : prix de vente hors taxes.
PVTTC : prix de vente toutes taxes comprises aussi appelé « prix public ».
TTC : toutes taxes comprises dont la TVA.
TVA : taxe à la valeur ajoutée.

PATTC = PAHT + montant TVA
PVTTC = PVHT + montant TVA

Calculs de TVA

Données nécessaires aux différents calculs de TVA

En partant d'un prix hors taxes de 100 € :

Montant TVA = PHT × taux
PTTC = PHT + montant TVA.

Ce qui donne en proportion :

PHT / 100 = TVA / taux = PTTC / (100 + taux).

Sachant que le produit des « extrêmes » est égal au produit des « moyens » : a / b = c / d d'où a × d = b × c, nous pourrons en déduire les formules énoncées ci-dessous.

Calcul du montant de la TVA à partir du taux de TVA et du prix HT

TVA en € = PHT × taux de TVA / 100

Exemple : sachant que le prix d'un paquet de coton est de 1,85 € HT avec une TVA de 19,6 %, le *montant de la TVA* en € sera de : 1,85 × (19,6 / 100) = 1,85 × 0,196 = 0,36 €.

CHAPITRE 5

Établissement d'un prix public à partir d'un prix d'achat HT

Notion de prix de revient

C'est le coût total d'une marchandise, c'est-à-dire la somme totale qu'un commerçant doit débourser pour l'acquérir ; il s'agit du prix d'achat de la marchandise mais aussi des frais divers comme le transport, l'emballage, la manutention, la conservation.

En ce qui concerne la pharmacie, le prix de revient est peu différent du prix d'achat car les produits sont livrés « franco de port », c'est-à-dire sans frais de port. On peut donc dire que le prix de revient est le prix d'achat du produit.

Notion de marge brute et de bénéfice brut

Le but de tout commerçant est de faire un bénéfice, c'est-à-dire que le prix auquel il revend le produit est le plus souvent supérieur au prix auquel il l'a acheté.

Marge brute

C'est la différence entre le prix de vente et le prix d'achat d'un produit, toujours par rapport à des prix HT.

Marge brute = PVHT – PAHT

Cette marge brute est généralement notée MB.

Exemple : si PVHT = 12,65 € et PAHT = 9,25 €, MB = 12,65 - 9,25 = 3,40 €.

Bénéfice brut (BB)

Il se calcule à partir de la marge brute (MB) et des quantités vendues ; on le trouve aussi sous le terme de « marge brute cumulée ».

Bénéfice brut = MB × quantités vendues

Ce bénéfice brut se trouve sous l'abréviation BB.

Exemple : en partant de la MB calculée précédemment, c'est-à-dire MB = 3,40 € et de quantités vendues se montant à 40 unités, on aura : BB = 3,40 × 40 = 136,00 €.

Notion de taux de marque

Le taux de marque est le rapport entre la marge brute unitaire du produit et son prix de vente HT, exprimé en pourcentage.

Taux de marque = (MB / PVHT) × 100
Sachant que MB = PVHT – PAHT, on peut donc écrire que :
Taux de marque = [(PVHT – PAHT) / PVHT] × 100
Ce taux de marque est souvent noté TM ou MB %.

Exemple :

PVHT = 14,80 €.
PAHT = 8,75 €.

Le taux de marque de ce produit sera :

MB = PVHT - PAHT = 14,80 - 8,75 = 6,05 €.
TM ou MB % = (6,05 / 14,80) × 100 = 0,4087 × 100 = 40,87 %.

Établissement d'un prix de vente

Le prix de vente qui est proposé au client est un prix TTC qui est composé :
- du prix d'achat HT du produit ;
- de la marge brute unitaire (MB) ;
- de la TVA.

Cas des spécialités remboursables

Le prix qui figure sur la vignette est un *prix de vente limite* : en fonction de la spécialité, il existe pour le pharmacien un taux limite de marge brute hors taxe fixé par les pouvoirs publics comme suit :

Prix pharmacien HT	De 0 à 22,90 €	De 22,90 € à 150 €	Au-delà de 150 €
Marge pharmacien	26,10 %	10 %	6 %
Forfait par boîte = 0,53 €			

Le prix indiqué sur la vignette ne peut pas être modifié par le pharmacien ; il sera le même quelle que soit la pharmacie.

Cas des spécialités non remboursables

Lorsqu'il s'agit de produits en vente libre, c'est-à-dire non soumis à un prix de vente limité, le pharmacien peut établir un prix de vente en fonction du taux de marque qu'il veut obtenir. C'est le coefficient multiplicateur qui va permettre, à partir du TM et du taux de TVA de déterminer le prix public.

▸ **Coefficient permettant de passer d'un PAHT à un PVTTC**

> **Coefficient = (100 + taux de TVA) / (100 – TM)**

Ce coefficient se trouve noté K ou C.

Exemple : pour un taux de TVA de 19,6 % et avec un TM de 38 %, le coefficient multiplicateur sera de :

$$C = K = (100 + 19.6) / (100 - 38) = 119{,}6 / 62 = 1{,}92.$$

À partir du PAHT réglé par le pharmacien à son fournisseur et le coefficient multiplicateur, on déduit le PVTTC :

> **PVTTC = PAHT × C**

Exemple : si PAHT = 10,00 € avec C = 1,92 → PVTTC = 10,00 × 1,92 = 19,20 €.

C'est le pharmacien qui va donc établir la marge qu'il souhaite ; les coefficients appliqués sont souvent adaptés à un secteur de la pharmacie, parfois même à un seul produit, cela en fonction de la concurrence, de la clientèle et de son taux de rotation.

▸ **Coefficient permettant de passer d'un PVTTC à un PAHT**

Ce coefficient est noté Ki ou Ci et est appelé « coefficient d'inventaire » ; il était utilisé au moment de l'inventaire pour les spécialités remboursables afin de connaître leur PAHT ; ces spécialités n'ayant plus de marge linéaire, ce coefficient n'a donc plus d'utilité. Nous indiquons toutefois sa formule :

$$\text{coefficient d'inventaire} = (100 - TM) / (100 + \text{taux de TVA}).$$

Exemple : si le taux de TVA est de 19,6 % et le TM de 38 %, le coefficient d'inventaire sera de :

$$Ci = Ki = (100 - 38) / (100 + 19{,}6) = 62 / 119{,}6 = 0{,}518.$$

À partir d'un PVTTC et de ce coefficient d'inventaire, on en déduit le PAHT :

$$PVTTC \times Ci = PAHT.$$

Exemple : si PVTTC = 19,90 € avec Ci = 0,518 → PAHT = 19,90 × 0,518 = 10,30 €.

Différentes réductions

▸ **Définitions**

- **Rabais** : c'est une réduction proposée par le fournisseur ou réclamée par le client qui est accordée lorsque les marchandises se trouvent détériorées ou défraîchies, lorsque les articles ne présentent pas les critères de qualité souhaités par le client ou lorsqu'un produit a été livré en retard.
- **Remise** : réduction accordée par faveur à un client habituel.
- **Ristourne** : réduction accordée à la fin d'une période, en général fin de trimestre ou d'année, pour récompenser la fidélité d'un client. Son montant est calculé en pourcentage du chiffre d'affaires.
- **Escompte** : réduction accordée à un client qui règle une facture avant la date convenue ou qui règle comptant.

▸ Calcul de ces réductions

Elles se calculent toutes sur le montant HT, la TVA se calcule sur le montant net HT, à la suite de la réduction.

Lorsqu'il y a plusieurs réductions, elles se calculent en cascade et non en globalité, la TVA étant appliquée sur le prix net après toutes les réductions.

Exemple n° 1 : soit un montant total HT de	1 425,00 €
Escompte de 2 % :	- 28,50 €
Montant net HT :	1 396,50 €
Produit TVA 5,5 %, montant de la TVA :	76,80 €
Montant TTC après remise :	1 473,30 €

Exemple n° 2 : un pharmacien achète à un laboratoire 15 douzaines de shampoings TVA 19,6 % au prix de 5,50 € l'unité. La remise laboratoire est de 20 % et un escompte de 2 % lui est accordé si le paiement est effectué à la réception de la commande. Il s'agit de calculer le prix net unitaire HT après remise et escompte et le montant TTC à payer.

Prix unitaire :	5,50 €
Remise 20 % :	- 1,10 €
Montant unitaire HT :	4,40 €
Escompte 2 % :	- 0,088 €
Montant unitaire net HT :	4,312 €
Montant total net HT :	4,312 × 180 = 776,16 €
TVA 19,6 % :	152,12 €
Montant total TTC à payer :	928,28 €

Exemple n° 3 : l'officine se voit souvent proposer des remises sous la forme d'unités gratuites. Un pharmacien passe donc une commande d'une spécialité grand public et la remise offerte est de 30 unités gratuites pour 250 boîtes commandées ; le PAHT unitaire est de 3,75 €.

Montant HT facturé : 3,75 × 250 = 937,50 €.
Montant total TTC : 937,50 × 5,5 % = 937,50 + 51,56 = 989,06 €.

Attention : le prix de revient unitaire HT sur lequel le pharmacien appliquera son coefficient multiplicateur sera lui de :

937,50 / (250 + 30) = 937,50 / 280 = 3,34 HT €.

Ordonnance type

Nom **Adresse du prescripteur** — Date de prescription Nom, prénom, âge, sexe du patient Poids obligatoire pour l'enfant, facultatif pour l'adulte, dépend du traitement Spécialités : – dénomination, posologie, mode d'emploi ; – quantité à délivrer (ou d'après la posologie), durée du traitement et parfois le nombre de renouvellements. Préparations : – formule complète avec quantités en unités de masse ou de volume, quantité prescrite ; – mode d'emploi, durée du traitement et éventuellement nombre de renouvellements. Signature du prescripteur

▸ Médicaments et préparations contenant un produit stupéfiant

Dans le cas des produits stupéfiants, la prescription doit se faire sur une ordonnance spéciale dite « ordonnance sécurisée ».

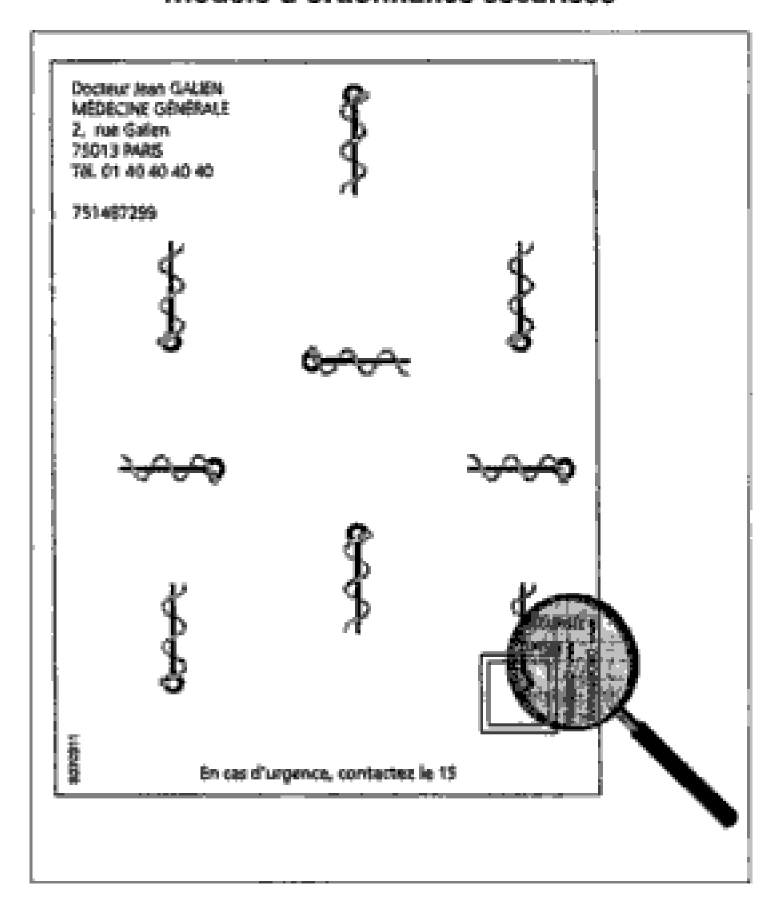
Cette ordonnance présente les caractéristiques suivantes :

- papier blanc naturel, filigrané avec au moins trois caducées par transparence ;
- mentions obligatoires du prescripteur préimprimées à l'encre bleue ;
- un double carré au coin inférieur droit de l'ordonnance constitué de microlettres mentionnant « ordonnance sécurisée » ;
- n° de lot d'ordonnances.

Cette ordonnance n'est jamais renouvelable. Elle est valable, en fonction du stupéfiant, 7, 14 ou 28 jours.

Certains médicaments n'appartenant pas à la liste des stupéfiants doivent être prescrits aussi sur ce type d'ordonnance : les médicaments à base de buprénorphine, de flunitrazépam, de clorazépate dipotassique à la dose de 20 mg.

Modèle d'ordonnance sécurisée



Étapes de la délivrance d'une ordonnance

Lecture de l'ordonnance

▸Aspect réglementaire

L'ordonnance doit être lue dans sa totalité de manière attentive pour vérifier que toutes les mentions obligatoires concernant le prescripteur, le malade et les médicaments prescrits sont présentes.

▸Aspect pharmacologique

D'autre part, le professionnel va devoir étudier l'aspect pharmacologique de la prescription :

- la famille thérapeutique de chacun des médicaments prescrits ;
- le ou les buts thérapeutiques recherchés ;
- les éventuelles associations bénéfiques ;
- une posologie anormale ;
- la présence possible d'interactions médicamenteuses ou de contre-indications par rapport à une pathologie.

Quantités à délivrer

Il faudra tenir compte de la posologie et de la durée du traitement, tout en respectant la réglementation de l'assurance maladie et de la législation des substances vénéneuses.

▸Réglementation de l'assurance maladie

- Le pharmacien est tenu de délivrer aux bénéficiaires d'un régime d'assurance maladie ou d'aide sociale le conditionnement le plus adapté à la posologie et à la durée du traitement prescrit. En l'absence d'indication du prescripteur sur la posologie et la durée du traitement, le pharmacien est tenu de délivrer le plus petit modèle de conditionnement.

- Il ne peut être délivré en une seule fois qu'une quantité de médicaments correspondant à un mois de traitement. Pour une durée de traitement supérieure, le prescripteur mentionnera sur l'ordonnance la durée totale du traitement ou le nombre de renouvellements.
  Toutefois, et pour certaines classes pharmacologiques, la délivrance peut être faite pour trois mois, les laboratoires proposant des conditionnements correspondant à trois mois de traitement (cas des médicaments du système cardiovasculaire, des hypocholestérolémiants, des antidiabétiques oraux).
- Dans le cas d'un renouvellement, le prescripteur devra mentionner la durée totale du traitement ou le nombre de renouvellements qu'il désire.

Exemple :
- Sectral® 400 mg, un comprimé le matin, qsp 6 mois ;
- ou : Sectral® 400 mg, un comprimé le matin, 1 mois AR 5 fois ;
- ou encore : Sectral® 400 mg, un comprimé le matin, AR qsp 6 mois.

▸ Législation des substances vénéneuses

- Le CSP stipule qu'on ne peut délivrer en une fois une quantité de médicaments supérieure à un traitement d'un mois.
- Dans le cas où le prescripteur prévoirait un ou plusieurs renouvellements, certaines classes de médicaments peuvent être délivrées pour trois mois de traitement en une seule fois : à côté des contraceptifs oraux déjà conditionnés pour trois mois, on trouve les antihypertenseurs, les antidiabétiques oraux, les hypocholestérolémiants.

Attention : le nombre d'unités thérapeutiques ou de conditionnement à délivrer est fonction de la prescription.

Exemple :
- spécialité A : un comprimé matin et soir, 1 mois. Le pharmacien délivre le nombre de boîtes qui correspond à un mois de traitement.
- spécialité A : une boîte, 1 comprimé matin et soir, qsp 1 mois. Le pharmacien délivre une boîte et l'on renouvellera si nécessaire boîte par boîte pour un mois de traitement.

Facturation

Elle se fait soit sur la feuille de maladie délivrée par le prescripteur, soit sur un volet de facturation délivré par le pharmacien, ces deux types de document étant fournis par la caisse d'assurance maladie.

Nous allons considérer trois cas différents.

▸ Le malade règle la facture et se fait rembourser par sa caisse d'assurance maladie

Les produits sont facturés dans l'ordre de la prescription pour faciliter la vérification de la facturation. Dans certains cas, il sera nécessaire de faire précéder la facturation de certaines abréviations :
- TPN pour les produits délivrés en nature ;
- PMR pour les préparations magistrales ;
- LPPR pour les pansements, les accessoires et les analyses biologiques ;
- HOMEO pour les préparations homéopathiques.

Le pharmacien appose le tampon de la pharmacie au bas de la facture et indique la date de la facture. Ce volet de facturation est envoyé par le malade à sa caisse d'assurance maladie en vue d'un remboursement qui sera de 15 %, 35 %, 65 % ou bien de 100 %.

Dans le cas où le pharmacien n'adhérerait pas à ce système, il est tenu d'envoyer les dossiers aux caisses d'assurance maladie, d'une part, et aux mutuelles complémentaires, d'autre part, en vue du remboursement. Par la suite, un énorme travail reste à faire car il s'agira de vérifier l'ensemble des règlements et les dossiers non remboursés, la plupart du temps à cause d'éléments manquants, d'où la nécessité d'être vigilant au moment de la lecture de l'ordonnance et de la délivrance des médicaments.

Feuille de soins

cerfa
N° 11389*03

feuille de soins
pharmacien ou fournisseur

date

PERSONNE RECEVANT les SOINS et ASSURE(E) (*)

PERSONNE RECEVANT les SOINS *(la zone "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le pharmacien ou le fournisseur)*
nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux ou d'épouse)*

numéro d'immatriculation

date de naissance
rang de naissance, si naissances multiples

ASSURE(E)
nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux ou d'épouse)*

numéro d'immatriculation

ADRESSE de L'ASSURE(E)

PHARMACIEN ou FOURNISSEUR (à remplir par le pharmacien ou le fournisseur)

identification du pharmacien ou du fournisseur

prescripteur
n° d'identification
nom
prestation ou traitement prescrit le
entente préalable du

CONDITIONS de PRISE en CHARGE de la PERSONNE RECEVANT les SOINS (à remplir par le pharmacien ou le fournisseur)

☐ **MALADIE** exonération du ticket modérateur : non ☐ oui ☐ *(si oui, cochez une case de la ligne suivante)*

soins en rapport avec ALD ☐ action de prévention ☐ autre ☐

accident causé par un tiers non ☐ oui ☐ date personne visée à l'art. L. 115 ☐

☐ **AT/MP** numéro ou date

PRODUITS et PRESTATIONS DELIVRES (à remplir par le pharmacien ou le fournisseur)

tarification détaillée

PAIEMENT (à remplir par le pharmacien ou le fournisseur)

MONTANT TOTAL en euros

l'assuré(e) n'a pas payé la part obligatoire ☐ l'assuré(e) n'a pas payé la part complémentaire ☐

signature du pharmacien et du fournisseur		signature de l'assuré(e)		impossibilité de signer ☐

(*) voir notice au verso

S 3115f

CHAPITRE 7

L'inventaire de l'officine

Définition

Il s'agit d'évaluer de manière détaillée l'ensemble des marchandises en stock à l'officine à un moment donné et d'en déterminer le prix d'achat hors taxes. On parle d'une « photographie du stock » à un instant T.

But de l'inventaire

Nous avons déjà parlé de la nécessité d'effectuer un bilan comptable en fin d'année : ce bilan comporte l'actif, c'est-à-dire ce que possède l'entreprise, et le passif c'est-à-dire ce que l'entreprise doit rembourser. Le stock des marchandises fait partie de l'actif de la pharmacie et doit donc être évalué chaque année.

Étapes d'un inventaire

Comptage des articles

Il consiste à évaluer pour chaque référence le nombre d'unités en stock. Il existe plusieurs méthodes.

▸ Méthode classique

Après avoir établi la liste des médicaments et produits en stock, on note le nombre d'unités comptées pour chacun des produits.

Il est possible de se procurer des listes préimprimées répertoriant l'ensemble des produits de la pharmacie classés par catégories.

▸ Méthode utilisant les mini-cartes de stock

Le grossiste répartiteur fournit un appareil dans lequel on introduit la mini-carte ; l'identité du produit est mise en mémoire, on note la quantité correspondante qui est elle aussi mise en mémoire.

▸ La pharmacie est en gestion de stock

On édite le stock enregistré sur micro-informatique, ce qui permet de vérifier ensuite la concordance entre les quantités rangées en stock de service et les quantités en stock de réserve.

18. *Produit à 123,80 € : a) montant TVA = (123,80 × 19,6) / (119,6) = 20,28 € ; b) prix HT / PHT = 123,80 / 1,196 = 103,50 € ;*
c) marge brute produit TTC 86,50 € : PAHT = 86,50 / 1,196 = 72,32 €. Marge brute = 31,18 €.

19. *Le coefficient de 1,73 va servir à calculer le prix public, c'est-à-dire le PVTTC : 3 × 1,73 = 5,19 €.*

20. *Taux de marque de 44 % : coefficient = 119,6 / 56 = 2,13.*

21. *Spécialité grand public : a) PAHT = 9,50 × 250 = 2 375 × 2 % = 2 327,50 € ; b) PATTC = 2 455,51 €.*

22. *Tableau à compléter :*

PVTTC	Taux de TVA	Montant TVA	PVHT	TM	MB	PAHT	Coef.
130,00	19,6 %	**21,31**	**108,69**	24 %	**25,89**	**82,80**	**1,57**
71,74	5,5 %	**3,74**	68,00	**38,23 %**	26,00	**42,00**	**1,70**
1 826,29	**19,6 %**	299,29	1 527,00	46 %	**700,63**	**826,37**	**2,21**
242,37	**5,5 %**	**12,64**	**229,73**	**39,71 %**	91,23	138,50	1,75

23. *Commande de 500 sirops : montant total facturé : 500 × 5,15 € = 2 575 €. a) prix de revient HT unitaire : 2 575 / 550 = 4,68 € ; b) C = 1,62 → PVTTC = 4,68 × 1,62 = 7,58 € ; c) montant de la marge = PVHT - PAHT = 7,18 – 4,68 = 2,50 €.*

CHAPITRE 1
Généralités

Respect des bonnes pratiques de préparations (BPP)

Dans certaines pharmacies, la préparation a gardé le droit de cité et la réalisation de gélules, poudres, pommades, solutions et suspensions, à défaut d'être quotidienne, reste fréquente. D'autres officines ont préféré sous-traiter la réalisation de leurs préparations en la confiant à des pharmacies spécialisées. Leur propre responsabilité demeure engagée. Enfin, des officines se sont spécialisées et réalisent de manière quasi industrielle toutes les préparations que les clients, mais surtout les confrères, leur demandent.

Les préparations pharmaceutiques regroupent les préparations réalisées dans les pharmacies hospitalières et de ville, destinées à un ou plusieurs malades lorsqu'il n'existe pas de médicament adapté ou que le médicament est indisponible.

À la suite de la mise en enquête publique de mai et juin 2007, la décision d'application de ces Bonnes Pratiques de Préparation vient d'être publiée au Journal Officiel (JO du 21/11/2007).

JORF n° 270 du 21 novembre 2007 page 19029

Décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,
Vu le Code de la santé publique, et notamment son article L. 5121-5,
Décide :
Article 1
Les principes de bonnes pratiques de préparation sont définis en conformité avec les dispositions annexées à la présente décision (1).
Article 2
Ces principes de bonnes pratiques de préparation sont applicables, dans les conditions définies en annexe, aux officines de pharmacies mentionnées à l'article L. 5125-1 du Code de la santé publique et aux pharmacies à usage intérieur des établissements mentionnés à l'article L. 5126-1 du Code de la santé publique.
Article 3
Le directeur de l'inspection et des établissements est chargé de l'exécution de la présente décision, qui sera publiée au Journal officiel de la République française.
Fait à Paris, le 5 novembre 2007.
J. Marimbert

Matière première à usage pharmaceutique : Tout composant utilisé dans la réalisation d'une préparation (substances actives, excipients, éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être utilisés chez l'homme ou à leur être administrés).
Pharmacopée : Ensemble des textes de la pharmacopée européenne et de la pharmacopée française. (Article L. 5112-1 du CSP).
Préparation magistrale : Tout médicament préparé extemporanément au vu de la prescription destinée à un malade déterminé soit dans la pharmacie dispensatrice, soit, dans des conditions définies par décret, dans une pharmacie à laquelle celle-ci confie l'exécution de la préparation par un contrat écrit et qui est soumise pour l'exercice de cette activité de sous-traitance à une autorisation préalable délivrée par le représentant de l'État dans le département après avis du directeur régional des affaires sanitaires et sociales (1° de l'article L.5121-1 du CSP).
Préparation officinale : Tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie (3° de l'article L.5121-1 du CSP).
Préparatoire : Emplacement adapté, réservé et pouvant être séparé pour l'exécution et le contrôle des préparations, au sein de l'officine ou de la PUI.
Procédure : Manière spécifiée d'accomplir une activité. Lorsqu'une procédure est exprimée par un document, il est préférable d'utiliser le terme « procédure écrite ». Une procédure écrite comporte généralement :

- l'objet et le domaine d'application d'une activité ;
- ce qui doit être fait et qui doit le faire ;
- quand, où et comment cela doit être fait ;
- quels matériels, équipements et documents doivent être utilisés ;
- comment cela doit être maîtrisé et enregistré.

La procédure peut être complétée par des instructions de travail détaillant l'action à accomplir.
Produit officinal divisé (POD) : Toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée préparé à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur (4° de l'article L.5121-1 du CSP).
Quarantaine : Situation des matières premières, des articles de conditionnement et des préparations en cours ou terminées, isolées physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.
Registre des matières premières : Support papier ou informatique où sont consignées toutes les données relatives aux matières premières.
Sous-traitance : Exécution par un tiers dénommé le sous-traitant, d'une opération ou d'une vérification pour le compte du donneur d'ordre, dans le cadre d'un contrat écrit.
Spécification : Document énonçant des exigences auxquelles doivent répondre les produits utilisés ou obtenus au cours de la préparation.
1. Il convient d'utiliser un qualificatif pour préciser le type de spécification, comme par exemple « spécification de produit », « spécification d'essai ».
2. Il convient qu'une spécification contienne des dessins, des modèles ou autres documents appropriés ou qu'elle en indique la référence. Il convient également qu'elle indique les moyens et les critères suivant lesquels la conformité peut être vérifiée.

Les produits réceptionnés sont mis en quarantaine immédiatement après leur réception jusqu'à leur libération en vue de leur usage, leur stockage ou leur dispensation. Les produits réceptionnés sont stockés dans les conditions appropriées et de façon ordonnée en vue de permettre une séparation des lots et une rotation des stocks.

On entend par matière première à usage pharmaceutique tous les composants d'un médicament, à savoir :

- la ou les substances actives ;
- le ou les excipients, y compris l'eau ;
- les éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être administrés chez l'homme (exemple : capsules dures ou gélules).

Les matières premières non enregistrées pour la médecine humaine ou non décrites à une pharmacopée officielle ne peuvent pas être utilisées comme matières premières pour les préparations, sauf exceptions justifiées.

L'officine de pharmacie peut soit s'approvisionner auprès d'établissements pharmaceutiques agréés par l'Afssaps soit auprès d'établissements non agréés par L'Afssaps, soit utiliser une spécialité.

La matière première est conservée dans son conditionnement primaire d'origine, sous réserve qu'il soit approprié.

▸ Spécifications des matières premières et des articles de conditionnement

Les spécifications des matières premières et des articles de conditionnement comportent, en fonction des cas :

- leur description ;
- la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;
- la référence à une monographie de la pharmacopée, quand elle existe ;
- la dénomination utilisée dans la pharmacie et le numéro de code interne ;
- des instructions pour l'échantillonnage et le contrôle ou les références des procédures correspondantes ;
- les caractéristiques qualitatives et quantitatives avec leurs limites d'acceptation ;
- les conditions et les précautions éventuelles de stockage, ainsi que l'existence de fiches de données de sécurité (Directive n° 2001/58/CE du 27 juillet 2001) et l'appartenance à une liste de substances vénéneuses ;
- la durée maximale de stockage avant recontrôle (en l'absence de date de péremption indiquée en clair sur le conditionnement par le fabricant ou par le fournisseur).

▸ Enregistrement

- La réception des matières premières est enregistrée chronologiquement sur le « registre des matières premières ». Les matières premières reçoivent un numéro d'ordre d'identification qui est reporté sur le conditionnement primaire. En cas de réception de plusieurs lots, ceux-ci sont considérés individuellement pour l'enregistrement, l'échantillonnage, le contrôle et l'acceptation.
- Le cas échéant, par exemple en cas d'étiquetage libellé en langue étrangère, chaque récipient de matière première porte une étiquette indiquant le titre de la monographie de la pharmacopée ou, à défaut, le nom en français utilisé au sein de la pharmacie et un numéro d'ordre d'identification.

▸ Le registre des matières premières et articles de conditionnement

Les enregistrements et les contrôles à réception comportent :

- la dénomination du produit inscrit sur le bon de livraison et sur les récipients ;

la date de réception ;

- la dénomination du fournisseur et si possible la dénomination du fabricant d'origine ;

- le numéro de lot du fabricant ou du fournisseur ou son numéro de référence ;
- la quantité totale et le nombre de récipients reçus ;
- tout autre commentaire pertinent (par exemple l'état des récipients) ;
- le certificat d'analyse comportant les résultats numériques et qualitatifs obtenus, daté, signé et valide, correspondant au lot fourni et mentionnant le nom et l'adresse du fournisseur de la matière première et le cas échéant le nom et l'adresse du fabricant d'origine.

▸ Étiquetage des **matières premières**

Sur l'étiquetage des matières premières, doit figurer :

a. le nom du fournisseur,
b. le nom de la matière première tel qu'il figure à la ou les Pharmacopées,
c. la date limite d'utilisation ou de recontrôle,
d. la date de première ouverture,
e. le N° de lot de la PIU ou de la Pharmacie d'officine,
f. le N° de lot du fournisseur,
g. la décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien.

Exemples d'étiquettes correctement rédigées

Etiquetage pour la détention à l'officine

Laboratoire COOPER
Place Lucien Auvert 77020 Melun Cedex
Masse nette 1 kg
PARACETAMOL
Lot # L00783
N° lot de la pharmacie : 02084
Péremption : Juin 2010
Date de première ouverture : 12/02/2008
accepté le 11/02/2008

Laboratoire COOPER
Place Lucien Auvert 77020 Melun Cedex
Masse nette 1 kg
LANOLINE
Lot # L00897
N° lot de la pharmacie : 02085
Péremption : Juin 2010
Date de première ouverture : 12/02/2008
accepté le 11/02/2008

Substances hors liste



Laboratoire COOPER
Place Lucien Auvert 77020 Melun Cedex
Masse nette 100 g
PHENOBARBITAL
Lot # D0083
N° lot de la pharmacie : 02086
Péremption : Juin 2010
Date de première ouverture : 12/02/2008
accepté le 11/02/2008

Liste II



Laboratoire COOPER
Place Lucien Auvert 77020 Melun Cedex
Masse nette 20 g
DIAZEPAM
Lot # L00658783
N° lot de la pharmacie : 02087
Péremption : Juin 2010
Date de première ouverture : 12/02/2008
accepté le 11/02/2008

Liste I



Laboratoire COOPER
Place Lucien Auvert 77020 Melun Cedex
Tare 12,85 g
Masse nette 20 g
CODEINE
Lot # L00665987
N° lot de la pharmacie : 02088
Péremption : Juin 2010
Date de première ouverture : 12/02/2008
accepté le 11/02/2008

Stupéfiant

▸ Contrôles des matières **premières**

- Le pharmacien demande au fournisseur un certificat d'analyse daté et valide correspondant au lot fourni ; pour les substances actives, ce certificat doit en outre être signé et comporter le nom et l'adresse du fabricant d'origine de la substance active.
- Au cas où il subsiste un doute sur la stabilité de la matière première, le pharmacien effectue également des contrôles adaptés avant de réaliser la préparation.
- La décision d'acceptation de la matière première par le pharmacien est portée sur le registre manuscrit ou informatisé des matières premières et sur l'étiquetage du récipient.

- la formulation unitaire et/ou des lots ;
- des instructions détaillées (ou modes opératoires) pour chaque étape de la préparation (par exemple la vérification, les prétraitements et la séquence d'addition des matières premières, les temps de mélange, les températures...) ;
- toute précaution particulière à observer.

▸ Opérations préliminaires

Pour toute préparation, les règles suivantes sont respectées :
- s'assurer de la propreté du matériel, de la zone de travail et des locaux ;

vérifier que toute matière première, ou article de conditionnement d'un lot précédent ou n'entrant pas dans la préparation, tout produit et tout résidu de préparation antérieure et document devenu inutile sont absents de la zone de travail ;
- s'assurer qu'un dispositif de récupération des déchets est mis à disposition et qu'il est convenablement identifié ;
- avant de commencer la préparation, le manipulateur rassemble sur le plan de travail les éléments nécessaires (matières premières, articles de conditionnement, matériels...), ainsi que la documentation nécessaire (procédures, instructions, dossier de lot de la préparation...) ; il vérifie notamment la qualité des matières premières (limpidité pour les solutions, aspect pour les poudres, étiquetage, date de péremption), l'existence d'articles de conditionnement adaptés, l'intégrité des emballages et la date de péremption des matériels stériles éventuellement utilisés.

▸ Mise en œuvre des matières premières

Seules peuvent être utilisées dans la préparation les matières premières qui ont été libérées.
- La mise en œuvre des matières premières obéit à deux obligations :
  - la méthode de mesure des quantités de matières premières à mettre en œuvre est choisie notamment en fonction de leur nature et de la quantité à mesurer ;
  - la mesure du volume ou la pesée des quantités de matières premières fait l'objet d'enregistrements ;
- Le matériel utilisé pour les pesées est de portée et de sensibilité adaptées aux masses mesurées.
- Les récipients servant à contenir et à mesurer des matières premières sont parfaitement propres et secs.
- Lors de la préparation, la nature de chaque matière première utilisée, ainsi que sa masse ou son volume, sont à vérifier indépendamment, soit par un moyen adapté et validé d'enregistrement automatique direct sur le contenant, soit par une seconde personne qualifiée au sens du CSP, et la vérification notée dans le dossier de lot de la préparation.
- Les mesures sont effectuées par du personnel qualifié et selon des procédures écrites et documentées.
- L'édition d'un ticket de pesée est recommandée.
- Le délai entre les mesures des quantités ou de volumes nécessaires et la préparation est le plus court possible.
- Toutes les mesures de quantités ou de volumes sont enregistrées et reportées dans le dossier de lot de la préparation.
- En cas d'utilisation de spécialités pharmaceutiques en tant que matières premières, leurs conditionnements primaires ne sont pas ouverts avant la préparation. Dans le cas contraire, la conservation des spécialités est à valider.
- les BPP tolèrent le déconditionnement des spécialités en contradiction avec l'article R.5132-8 du CSP.

▸ Réalisation de la préparation

- La préparation est réalisée en respectant les instructions de préparation et ses spécifications comportant notamment la composition qualitative et quantitative détaillée.
- Dans le cas de préparations orales pulvérulentes réalisées à partir d'une spécialité pharmaceutique autorisée en France, l'excipient principal de sa formulation peut s'avérer le plus approprié en tant qu'excipient diluant.
- La préparation est réalisée d'une manière continue de la mise en œuvre des matières premières jusqu'à la préparation terminée en excluant, sauf justification technique, la conservation d'un produit à un stade intermédiaire qui devra dans ce cas être muni d'un étiquetage permettant son identification précise.
- Dans la zone de préparation et de contrôle, tout contenant est identifié par le nom et le statut du contenu (par exemple : préparation en cours, préparation en attente de contrôle, déchets de fabrication).

▸ Opérations de conditionnement

Il est nécessaire de s'assurer de l'absence de tout article de conditionnement d'un lot précédent ou étranger à l'opération à effectuer.

Les opérations de conditionnement sont réalisées en respectant les instructions de conditionnement.

Les conditionnements primaires sont adaptés aux formes galéniques qu'ils sont destinés à contenir (quantité, qualité, dimensions) tout en évitant les interactions contenant/contenu.

L'identité et l'état de propreté des articles de conditionnement sont vérifiés.

Les contrôles en cours de conditionnement concernent notamment :

- l'aspect général des articles de conditionnement utilisés ;
- la présence de l'ensemble des articles de conditionnement ;
- le fonctionnement correct des appareillages automatiques, notamment au niveau de l'impression du numéro de lot et de la péremption ;
- la pré-impression éventuelle des articles de conditionnement.

À la fin des opérations de conditionnement, le bilan comparatif est fait. Préparations terminées

▸ Instructions de conditionnement

Les instructions de conditionnement comportent normalement les éléments suivants ou portent les références correspondantes :

- la dénomination de la préparation ;
- la description de la forme pharmaceutique et, le cas échéant, le dosage en substance(s) active(s) ;
- la présentation exprimée en termes de nombre d'unités ou de poids ou de volume de la préparation dans le récipient final ;
- une liste complète de tous les articles de conditionnement nécessaires à la production d'un lot standard, y compris leurs quantités, formats et types, ainsi que le numéro de référence des spécifications de chaque article ;
- le cas échéant, un exemple ou une reproduction des articles de conditionnement imprimés et des modèles indiquant où sont apposés le numéro de lot et la date de péremption des préparations ;
- les précautions particulières à observer, y compris l'examen soigneux préalable de la zone de conditionnement et du matériel pour s'assurer de l'absence de tout élément étranger au conditionnement ;
- une description des opérations de conditionnement et du matériel à utiliser.

Exemples d'étiquettes correctement rédigées
pour la délivrance au public

Pharmacie DEBLAINE **55 rue des Apothicaires** **77100 MEAUX** **Tel : 01 43 56 66 66**	
Gélules N°8240 (voie orale) *1 gélule matin,midi et soir pendant 10 jours* *Lot N°8240*	
Dosage des PA *Clorazépate dipotassique* *100 mg/gélule* *Paracétamol 250 mg/gélule*	*Date limite d'utilisation* *mardi 04 mars 2008* *Contient de l'amidon*

Pharmacie DEBLAINE **55 rue des Apothicaires** **77100 MEAUX** **Tel : 01 43 56 66 66**	
Cérat de Galien N°8241 (voie cutanée) *En applications matin et soir sur les zones sèches* *Lot N°8241*	
Dosage des PA *Paracétamol 250 mg/gélule*	*Date limite d'utilisation* *mardi 04 mars 2008* *À conserver au frais*

Respectez les doses prescrites

Pharmacie DEBLAINE **55 rue des Apothicaires** **77100 MEAUX** **Tel : 01 43 56 66 66**	
Suppositoires *1 suppositoire matin et soir pendant 3 jours* *Lot N°8240*	
Dosage des PA *Codéine phosphate* *0,02 g/suppo* *Passiflore E.S. 0,03 g/suppo*	*Date limite d'utilisation* *mardi 04 mars 2008* *À conserver au frais*

Pharmacie DEBLAINE **55 rue des Apothicaires** **77100 MEAUX** **Tel : 01 43 56 66 66**	
Pommade N°8245 *Appliquer matin et soir sur la lésion* *Lot N°8244*	
Dosage des PA *Hydrocortisone* *Passiflore E.S. 0,03 g/suppo*	*Date limite d'utilisation* *mardi 04 mars 2008* *À conserver au frais*

▸ Registre des préparations

Le registre des préparations, distinct de l'ordonnancier destiné à l'enregistrement des dispensations, comporte les informations suivantes dans l'ordre chronologique, sous forme écrite ou informatisée, à renseigner lors de chaque préparation :

- un numéro d'ordre (qui constitue le numéro de lot), qui sera reporté sur l'ordonnancier lors de la dispensation ;
- la date de réalisation de la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante ;
- le prescripteur avec son adresse ou le service de soins de l'établissement ;
- le nom du patient et son adresse (ou le nom et l'adresse de l'officine de pharmacie réalisant la dispensation, ou le nom du service de soins de l'établissement pour les préparations magistrales)...;
- la dénomination de la préparation avec sa composition qualitative et quantitative complète avec notamment son dosage en substance(s) active(s), sa forme pharmaceutique et son conditionnement ;
- le nombre d'unités préparées par lot, avec indication de la masse, du volume et du nombre d'unités de prise pour les formes unitaires ;
- l'identification de la personne ayant réalisé la préparation avec, s'il y a lieu, le nom et l'adresse de la pharmacie sous-traitante.

▸ Contrôles

Les préparations terminées en attente de contrôle sont maintenues en quarantaine, isolées des préparations acceptées et des préparations refusées. Une identification appropriée signale que la préparation est en attente de contrôle, acceptée ou refusée.

REGISTRE DES PRÉPARATIONS

Numéro d'ordre	Date de réalisation	Nom et adresse du prescripteur	Nom et adresse du patient	Dénomination de la préparation	Composition qualitative et quantitative		Forme et conditionnement	Nombre d'unités pérparées par lot (unités de prise, masse, volume)	Nom de l'exécutant
8240	04/02/08	Docteur Jean Marchand 227 Boulevard Galien 77100 MEAUX	Madame Germaine Delorme 78 rue Anatole France 77100 MEAUX	Gélules	Clorazépate dipotassique à 1 % Paracétamol Amidon de blé Silice colloïdale hydratée QS 1 gélule N°21	100 mg 250mg 100 mg	Gélules N°00 Corps blanc, coiffe rouge En pot cristal	21 gélules	Valérie Coultre Préparatrice
8241	04/02/08	idem	idem	Cérat de Galien	Cire d'abeille blanche Huile d'amande rafinée Borax Eau aromatisée de rose	9,10 g 37,45 g 0,35 g 23,10 g	70 g en pot	1 pot de 70 g	Valérie Coultre Préparatrice
8242	04/02/08	Docteur Paul Rider 65 rue du Tan 77100 MEAUX	Monsieur Jean-Marie Leleuch 33 avenue Franklin Roosevelt 77100 MEAUX	Gélules	Paracétamol Extrait sec d'aubépine Caféine Cellulose microcristalline Q.S.P. 30 gélules	6,00 g 3,00 g 0,90 g	Gélules transparentes N°00 en pot cristal	30 gélules	Valérie Coultre Préparatrice
8243	04/02/08	Docteur Yves Le Scamp 3 rue François Villon 77124 Crégy les Meaux	Mademoiselle Jeanne Sans 24 rue Georges Brassens 77124 Crégy les Meaux	Suppositoires	Phosphate de codéine Extrait sec de passiflore Lévilite Suppocire Pour 1 supositoire N°6	0,02 g 0,03 g 0,03 g 2,97 g	Suppositoires adultes en boite plastique	6 suppositoires	Valérie Coultre Préparatrice
8244	06/01/08	Docteur Daniel Trachet 24 Quai de la Marne 77100 MEAUX	Madame Valérie Janson 13 rue ds Bordes 77124Villenoy	Gélules	Furosémide Extrait sec d'orthosipon Amidon de blé Lévilite QSP 30 gélules	0,75 g 3,00 g 0,90 g 0,60 g	Gélules N°1 Corps rouge Coiffe blanche sous blister	30 gélules	Valérie Coultre Préparatrice

▸ Libération

La mise en œuvre des matières premières entrant dans la composition de la préparation, les calculs visant à déterminer les volumes ou les quantités mises en œuvre et les résultats des contrôles réalisés font l'objet d'une attention particulière du pharmacien en charge de la libération.

Un pharmacien désigné de la pharmacie à usage intérieur ou de l'officine de pharmacie, dans laquelle a été réalisée la préparation et les contrôles, est le seul apte à procéder à la libération (acceptation ou refus) des préparations terminées au vu des données enregistrées dans le dossier de lot de la préparation. Sa décision est formalisée par un compte rendu inclus dans le dossier de lot de la préparation. Si certaines préparations sont refusées, elles en portent clairement l'indication.

▸ Enregistrement à l'ordonnancier

L'ensemble des dispensations de préparations terminées fait l'objet d'une transcription sur un livre registre ou d'un enregistrement par tout système approprié (**ordonnancier**) conformément à la réglementation en vigueur.

Cet ordonnancier peut être sur un support papier ou un support informatique, dans le respect des conditions définies au chapitre. Ces enregistrements chronologiques comportent notamment un numéro d'ordre chronologique, le nom de la préparation, la composition qualitative et quantitative complète de la préparation avec indication du numéro de lot de la préparation, le nombre d'unités délivrées, l'identification de la personne ayant réalisé la préparation, le nom et l'adresse du prescripteur, les noms et prénom et adresse du patient, et la date à laquelle le médicament a été délivré.

▸ Stockage

Après libération, les préparations terminées sont immédiatement stockées dans des conditions conformes à la réglementation en vigueur et compatibles avec les spécifications de leur conservation.

Les préparations terminées refusées sont conservées séparément dans l'attente de leur destruction. Le pharmacien approuve préalablement cette destruction.

▸ Échantillothèque

Échantillothèque des préparations terminées : Un échantillon de chaque lot de préparations terminées est conservé, sauf exceptions justifiées et sauf pour les préparations magistrales préparées pour un seul patient. La quantité minimale conservée permet de réaliser au moins une analyse complète.

Ces échantillons sont conservés dans les conditions prévues pour la préparation pendant une durée au moins égale à leur date limite d'utilisation augmentée d'un an.

Archivage des documents

L'archivage des documents est conforme aux textes en vigueur et est décrit dans une procédure.

En fonction de la réglementation, les durées minimales d'archivage des documents à la pharmacie sont décrites dans le tableau figurant ci-après.

Durée d'archivage des documents :

- pour les modalités de transport : délai maximal d'acheminement, conditions particulières et délais de conservation, nom et adresse du prestataire réalisant le transport.

Les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport sont rédigées, connues et approuvées par les co-contractants.
Le co-contractant ou son représentant bénéficiaire a accès à l'ensemble du système documentaire de l'établissement prestataire. Le pharmacien veille à ce que son prestataire dispose d'un système d'assurance de la qualité permettant de lui garantir que les présentes bonnes pratiques sont respectées. Le prestataire fournit au pharmacien bénéficiaire la garantie qu'il a mis en place un tel système d'assurance de la qualité.

▸ Sous-traitance des préparations

La sous-traitance d'une préparation n'est envisageable que pour la totalité des opérations de préparation, y compris le conditionnement primaire.

Toute réalisation ou délivrance par un pharmacien d'une préparation magistrale fait immédiatement l'objet d'une transcription sur un livre registre ou d'un enregistrement par tout système approprié, dans les conditions définies à l'article R. 5125-45 du CSP. En particulier, l'identification de la personne ou du nom de la pharmacie sous-traitante ayant réalisé la préparation doit pouvoir être retrouvée.

Dans l'attente de l'adoption des règles relatives à l'étiquetage des préparations mentionnées à l'article L. 5121-20 3° du CSP, il est fortement recommandé que l'étiquetage des préparations terminées comporte les mentions prévues à l'annexe A § A.5. et qu'en cas de sous-traitance d'une préparation, le prestataire mette en place un étiquetage comportant le numéro de lot de la préparation réalisée et les mêmes mentions, à l'exception du numéro d'ordonnancier défini et apposé sur l'étiquette de la pharmacie dispensatrice.

Liste non exhaustive de Situations Difficiles d'Utilisation de Spécialités Pharmaceutiques déconditionnées

▸ Formes orales

La réalisation de préparations destinées à la voie orale au moyen de mélanges pulvérulents par déconditionnement de spécialités pharmaceutiques destinées à la même voie, obtenu par broyage de comprimés ou par ouverture de gélules et dilution par des excipients, est faite selon une démarche rationnelle tenant compte de la stabilité et de la biodisponibilité de la préparation ainsi réalisée. Il est notamment recommandé d'utiliser un diluant de même nature que l'excipient principal de la spécialité pharmaceutique concernée.

Des informations appropriées, concernant la biodisponibilité, sont demandées au fabricant de la spécialité pharmaceutique avant de réaliser toute nouvelle préparation.

▸ Formes à libération modifiée

Quelles que soient les formes à libération modifiée, elles ne sont pas utilisées comme matière première sauf exception justifiée. Le mode de modification de la libération des substances actives dans le tractus digestif fait appel à de nombreuses techniques comme les matrices, l'enrobage, la complexation, la fixation sur résines, etc.

Il est évident que certaines formes seraient utilisables mais comme la méthode de modification de la libération des spécialités revendiquant ce paramètre n'est pas toujours explicitement décrite, il est préférable de n'utiliser aucune de ces spécialités pour éviter un incident fortuit, sauf si une telle utilisation a fait l'objet d'études documentées.

▸ Formes dispersées

Les formes dispersées, suspensions et émulsions, sont des présentations assez sophistiquées dont la stabilité est conditionnée par une formule précise. Tout emploi sans étude préalable peut aboutir à des déstabilisations mal définies rendant de ce fait le dosage thérapeutique assez aléatoire.

▸ Orientation d'une spécialité sous forme d'un comprimé vers une forme topique

Il peut survenir des incompatibilités physiques entre les excipients des formes orales et ceux des formes topiques.

▸ Orientation d'une forme topique vers une forme orale

En complément de ce qui est décrit au paragraphe précédent, il faut ajouter l'existence d'excipients parfaitement inertes physiologiquement lorsqu'ils sont appliqués sur la peau ou les muqueuses mais qui n'ont pas démontré leur innocuité et peuvent devenir dangereux lorsqu'ils sont ingérés, par exemple certains éthers de glycols, certains conservateurs, etc. Cette orientation est à proscrire.

▸ Orientation d'une forme parentérale vers une forme orale

Cette pratique est susceptible de provoquer des réactions d'intolérance digestive à l'origine de troubles graves pour le patient, notamment dans le cas où des solvants non aqueux ou des conservateurs, non adaptés à la voie orale, seraient ingérés.

Certaines formes parentérales présentent des pH très acides ou très alcalins pouvant provoquer de très graves lésions irréversibles des muqueuses digestives.

Toute utilisation orale d'une forme parentérale doit faire l'objet d'une étude préalable notamment de stabilité dans le tractus gastro-intestinal et de biodisponibilité.

▸ Toutes formes non parentérales vers une forme parentérale

Cette utilisation est à proscrire car faisant courir des risques vitaux aux patients.

▸ Formes contenant des microparticules : minigranules, micro et nanocapsules, micro et nanosphères,... etc.

La stabilité de telles formes (réalisées pour des raisons de biodisponibilité et/ou d'administration) est fortement conditionnée par leur formulation et l'environnement de la matrice des excipients. Toute utilisation de ces formes fait l'objet d'une étude préalable concernant notamment le maintien de l'intégrité des microparticules et la biodisponibilité de la préparation.

▸ Mélanges de spécialités contenant différents principes actifs non référencés dans la bibliographie.

Ils font l'objet d'études préalables et de demande d'information auprès du fabricant.

▸ Toutes spécialités contenant un principe actif présentant un risque toxique important.

Elles ne sont utilisées que si leur emploi entre dans le cadre du chapitre 7 « Préparation de médicaments contenant des produits à risque ou particulièrement dangereux pour le personnel et l'environnement ».

▸ Conclusion

Il est plus rationnel de réaliser les préparations à partir de la matière première pure quand cela est possible. L'incorporation d'une spécialité pharmaceutique dans une préparation revêt un caractère exceptionnel lié aux exigences du moment.

CHAPITRE 2

Méthodes générales de travail pour la réalisation des formes galéniques les plus courantes

Nota : les références de la Pharmacopée renvoient soit à *La Pharmacopée européenne*, VI[e] édition de janvier 2008, soit à *La Pharmacopée française*, X[e] édition, pour les monographies qui ne figurent pas à *La Pharmacopée européenne*.

Poudres

Définition

Les poudres sont des préparations constituées par des particules solides, libres, sèches et plus ou moins fines. Les poudres contiennent un ou plusieurs principes actifs additionnés ou non de substances auxiliaires et, si nécessaire, de matières colorantes autorisées et d'aromatisant.

Matériel

- Pour la réalisation des poudres, on utilisera soit le mortier d'un demi-litre de forme basse, soit le mortier d'un litre en fonction de la quantité de poudre à préparer.
- Pour la pulvérisation de cristaux durs, on utilisera le pilon tout porcelaine.
- Pour toutes les autres poudres, on utilisera le pilon lisse vernissé à manche en buis.

Méthode de travail

- Lorsque les poudres ne sont pas des substances vénéneuses, les incorporer dans le mortier en commençant par les plus petites quantités.
- Si les composants de la poudre n'ont pas la même ténuité, réduire par pulvérisation ceux ayant un grain plus important avant de mélanger.
- Lorsqu'il s'agit d'incorporer des substances vénéneuses, les placer en premier dans le mortier et, si possible, ajouter en second une poudre colorée à l'exception du charbon.
- Les poudres colorées tel le charbon ne se mettent jamais en premier.
- Si les poudres contiennent une ou plusieurs huiles essentielles, toujours les répartir en dernier.
- Si l'on doit incorporer de l'ichtammol, le dessécher avec une poudre neutre s'il s'en trouve une dans la formule, sinon avec du silicate de magnésium, ou le diluer avec quelques gouttes d'eau avant de le dessécher.

- En cas d'incompatibilité donnant un mélange eutectique, interposer entre chaque composant un peu de poudre inerte.
- Lorsque la formule comprend des extraits secs, il est impératif d'ajouter systématiquement une poudre neutre pour que le mélange reste stable (à l'exception du lactose).
- Si la formule comprend une grande quantité d'huile essentielle ou un liquide de type bromoforme, eucalyptol, eugénol, etc., il faut les absorber avec une poudre inerte.
- Si la formule ne comprend que des poudres blanches, et surtout s'il s'agit de substances vénéneuses, lui ajouter un traceur coloré (0,10 g de poudre de carmin à 50 %) pour s'assurer de l'homogénéité du mélange pulvérulent en opérant de la manière suivante : dans le fond du mortier, placer la substance la plus toxique, ajouter la poudre diluée de carmin puis, peu à peu, les autres poudres en triturant soigneusement entre chaque adjonction.
- Pour qu'une poudre adhère plus facilement à la peau, il est possible d'ajouter quelques grammes d'huile.
- Toute poudre, quelle que soit son utilisation ultérieure, doit être tamisée puis reprise au mortier avant emploi ou conditionnement.
- Si on doit incorporer à une poudre une quantité de principe actif inférieure à 0,10 g, il ne faut pas la peser directement mais réaliser une poudre titrée au 1/10e ou au 1/100e.
  - Pour réaliser une poudre titrée au 1/10e, utiliser la formule suivante :

- principe actif	0,10 g	ou	1 g
- poudre diluée de colorant à 50 % (éventuel)	0,10 g	0,10 g	
- excipient (lactose)	0,80 g	ou	9 g

    et multiplier par dix la quantité initiale à peser.
  - Pour réaliser une poudre titrée au 1/100e, on utilisera la formule suivante :

- principe actif	0,10 g
- poudre diluée de colorant à 50 % (carmin)	0,10 g
- excipient (lactose)	9,80 g

    et multiplier par cent la quantité initiale à peser.

Poudres inertes pouvant être utilisées comme excipient
- **Kaolin.**
- **Silicate de magnésium (talc).**
- **Oxyde de magnésium.**
- **Hydroxyde de magnésium.**
- **Lactose (sauf avec des extraits).**
- **Silice colloïdale hydratée (Lévilite®, Tixosil®).**
- **Silice colloïdale anhydre (Aérosil®).**
- **Cellulose microcristalline.**

Étiquetage

Les poudres pour application locale seront étiquetées selon la législation, mais ne pas oublier de préciser « Poudre pour usage externe »

Quelques formules

Aucune poudre ne figure plus à *La Pharmacopée française* ni au formulaire national ; en revanche, cette forme est encore fréquemment réalisée en officine. La préparation obtenue est délivrée soit en l'état, soit, surtout, sous forme de gélules ou de paquets.

▸ Poudre magistrale n° 1

▹ ***Formule***

• Sulfate de cuivre	0,15 g
• Sulfate de zinc	0,10 g

▸ Calculs

> **Attention à la formulation des gélules :**
> - **excipient qsp 1 gélule n° 30 : la formule est donnée pour une gélule, il faut multiplier chaque composant par 30 ;**
> - **excipient qsp 30 gélules : la formule est donnée pour trente gélules, il ne faut pas multiplier chaque composant par 30.**

▸ Constitution de la poudre

▹ *Protocole de réalisation*

- Si la formule ne contient pas des substances vénéneuses, incorporer les substances dans le mortier en commençant par les plus petites quantités.
- Si la formule contient des substances vénéneuses, les placer en premier dans le mortier et, si possible, ajouter en second une poudre colorée à l'exception du charbon.
- Si la formule contient des poudres colorées, comme le charbon, ne jamais les mettre en premier.
- Si la formule contient une ou plusieurs huiles essentielles, les fixer sur une poudre inerte comme de la Lévilite® ou du Tixosil®, à parties égales avec l'ensemble des huiles essentielles, ou de l'Aérosil® en mettant 0,02 g d'Aérosil® pour 0,03 g d'huile essentielle.
- Si la formule contient des *extraits mous*, deux méthodes peuvent être utilisées :
  - soit délayer les extraits mous avec quelques gouttes d'eau et absorber la solution obtenue avec une poudre inerte. Attention à ne pas mettre trop d'eau, les gélules devenant molles ;
  - soit les dessécher avec une poudre neutre : dans le fond du mortier, déposer un peu de poudre neutre, ajouter l'extrait mou. Par trituration douce et prolongée, la poudre obtenue sera parfaitement homogène.
- Si la formule contient un mélange eutectique, interposer entre chaque composant un peu de poudre inerte.
  Exemple : aspirine + antipyrine = mélange eutectique.
  La méthode est alors : aspirine pulvérisée finement + Lévilite® + antipyrine (pulvérisée si besoin) + Lévilite®.
- Si la formule contient des extraits secs : il faut travailler rapidement et ajouter systématiquement un peu de Lévilite® ou autre poudre absorbante (maximum 0,05 g par gélule pour des gélules dont la masse des principes actifs est inférieure ou égale à 0,450 g) pour limiter l'hygroscopie. Éviter le lactose. Il sera souhaitable de placer une capsule desséchante dans la boîte de gélules.
- Si la formule ne contient que des poudres blanches et surtout s'il s'agit de substances vénéneuses, lui ajouter un traceur coloré autorisé par la Pharmacopée (0,10 g de poudre de carmin à 50 %, par exemple) pour s'assurer de l'homogénéité du mélange pulvérulent en opérant de la manière suivante : dans le fond du mortier, placer la substance la plus toxique, ajouter le carmin puis, peu à peu, les autres poudres par ordre croissant en triturant soigneusement entre chaque adjonction.
- Si la formule contient un ou des principes actifs en quantité inférieure à 0,10 g, ne pas la peser directement mais réaliser une poudre titrée au 1/10e ou au 1/100e.

▹ *Tamisage*

> **Toute poudre, quelle que soit son utilisation ultérieure, doit être tamisée puis reprise au mortier avant utilisation ou conditionnement.**

c) Préparation de 450 g d'alcool à 35° à partir d'alcool à 60° à l'aide des titres massiques : 450 × 28,91 / 52,09 = 249,75 g d'alcool à 60° et 450 g – 249,75 g = 200,25 g d'eau.

2. *Coupage*

Préparation de 500 g d'alcool à 45° à partir d'alcool à 30° et d'alcool à 60° par coupage à l'aide des titres massiques :

$$m = \frac{\text{(titre massique de l'alcool à obtenir – titre massique de l'alcool faible)}}{\text{(titre massique de l'alcool fort – titre massique de l'alcool faible)}} \quad x \quad X$$

La masse d'alcool faible à mélanger à m grammes d'alcool fort est donnée par la différence (x – m).

$$500\,g \times \frac{37{,}80 - 24{,}61}{52{,}09 - 24{,}61} \quad 500\,g \times \frac{13{,}19}{27{,}48} \quad = 240\text{ g d'alcool à }60°$$

et 500 g – 239,99 = 260,00 g d'alcool à 30°.

Titre en % vol. de l'alcool A à diluer	Titre en % vol. de l'alcool B à obtenir													
	+ 30 % vol.		+ 40 % vol.		+ 50 % vol.		+ 60 % vol.		+ 70 % vol.		+ 80 % vol.		+ 90 % vol.	
	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g	Alcool A en g	Eau en g
96	262,3	737,7	354,9	645,1	452,2	547,8	551,1	448,9	664,9	335,1	783,0	217,0	912,8	87,2
95	266,3	733,7	360,4	639,6	459,1	540,9	563,7	436,3	675,1	324,9	795,2	204,8	926,9	73,1
94	270,4	729,6	365,9	634,1	466,2	533,8	572,4	427,6	685,5	314,5	807,4	192,6	941,2	58,8
93	274,5	725,5	371,5	628,5	473,3	526,7	581,1	418,9	696,0	304,0	819,7	180,3	955,6	44,4
92	279,0	721,0	377,2	622,8	480,6	519,4	590,0	410,0	706,6	293,4	832,3	167,7	970,2	29,8
91	283,0	717,0	382,9	617,1	487,9	512,1	598,9	401,1	717,4	282,6	844,9	155,1	984,9	15,1
90	287,3	712,7	388,7	611,3	495,3	504,7	608,1	391,9	728,3	271,7	857,8	142,2		
89	291,7	708,3	394,6	605,4	502,8	497,2	617,3	382,7	739,4	260,6	870,8	129,2		
88	296,1	703,9	400,7	599,3	510,5	489,5	626,8	373,2	750,7	249,3	884,1	115,9		
87	300,6	699,4	406,8	593,2	518,3	481,7	636,3	363,7	762,2	237,8	897,6	102,4		
86	305,2	694,8	413,0	587,0	526,2	473,8	646,0	354,0	773,8	226,2	911,3	88,7		
85	310,0	690,0	419,4	580,6	534,4	465,6	656,0	344,0	785,8	214,2	925,4	74,6		
84	314,7	685,3	425,3	574,7	542,6	457,4	666,1	333,9	797,8	202,2	939,6	60,4		
83	319,6	680,4	432,5	567,5	551,0	449,0	676,5	323,5	810,3	189,7	954,3	45,7		
82	324,6	675,4	439,2	560,8	559,6	440,4	687,0	313,0	829,4	170,6	969,1	30,9		
81	329,7	670,3	446,1	553,9	568,5	431,5	697,9	302,1	835,9	164,1	984,5	15,5		
80	334,9	665,1	453,2	546,8	577,4	422,6	708,9	291,1	849,1	150,9				
79	340,2	659,8	460,4	539,6	586,6	413,4	720,2	279,8	862,6	137,4				
78	345,7	654,3	467,8	532,2	596,0	404,0	731,7	268,3	876,4	123,6				
77	351,3	648,7	475,3	524,7	605,6	394,4	743,5	256,5	890,5	109,5				
76	357,0	643,0	483,1	516,9	615,6	384,4	755,7	244,3	905,1	94,9				

Préparations liquides pour usage oral

Définition

La Pharmacopée européenne, VIe édition de janvier 2008 : « Les préparations liquides pour usage oral sont habituellement des solutions, émulsions ou suspensions contenant une ou plusieurs substances actives dans un excipient approprié ; certaines préparations liquides pour usage oral (liquides buvables) sont constituées de substances actives liquides utilisées telles quelles.

Plusieurs catégories de préparations liquides pour usage oral peuvent être distinguées :
- les solutions, émulsions et suspensions buvables ;
- les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables ;
- les gouttes buvables ;
- les poudres pour gouttes buvables ;
- les sirops ;
- les poudres et granulés pour sirops. »

Réalisation pratique

▸ Calculs

▹ *Réaliser les calculs pour la quantité demandée*

Si l'on ne connaît pas la densité de la préparation (cas le plus fréquent), rechercher les densités des liquides dans un ouvrage ou voir l'étude des composants dans cet ouvrage. Pour les poudres, on admet par convention qu'elles ont une densité de 1. Ce n'est pas exact, mais comme nous n'avons pas la densité de la plupart des poudres pour effectuer les calculs, il est admis qu'elle est de 1.

▹ *Densités à retenir*

- Eau et liquides aqueux — $D \cong 1$
- Alcool et liquides alcooliques — $D \cong 0{,}85$
- Huiles essentielles, extraits fluides, huiles — $D \cong 0{,}9$
- Glycérine — $D \cong 1{,}26$
- Sirops — $D \cong 1{,}3$ à $1{,}32$

Pour trouver la masse d'un liquide, multiplier le volume par la densité : $V \times D = M$.

Pour trouver le volume d'un liquide, diviser la masse par la densité : $M / D = V$.

▸ Protocole opératoire

▹ *Taux de solubilité*

En général, le protocole opératoire sera réalisé en fonction du taux de solubilité des poudres dans le solvant choisi. Le taux de solubilité est exprimé sur le tableau suivant (X^e édition de *La Pharmacopée française* et V^e édition de *La Pharmacopée européenne*) :

Termes descriptifs	Quantités approximatives de solvants en volume pour une partie en masse de substance
Très soluble	Moins d'une partie
Facilement soluble	De 1 à 10 parties
Soluble	De 10 à 30 parties
Assez soluble	De 30 à 100 parties
Peu soluble	De 100 à 1 000 parties
Très peu soluble	De 1 000 à 10 000 parties
Pratiquement insoluble	Plus de 10 000 parties

Tab. 3. **Taux de solubilité.**

Le taux de solubilité ne vaut que pour une température et une pression déterminées. La plupart du temps, il augmente en général en même temps que la température.

▹ ***Substances additives***

Pour faciliter la dissolution, il est possible, dans certain cas, d'ajouter un composant sans effet notoire sur la préparation ; ce composant est un adjuvant et on parle alors de « dissolution par intermède ».

Nota : l'adjonction d'un adjuvant n'est justifiée que si le corps à dissoudre ne peut l'être autrement.

Exemple : la caféine, soluble dans environ 50 parties d'eau à 20° :

- 0,60 g de caféine à solubiliser dans 100 g d'eau → pas d'adjuvant ;
- 4 g de caféine à solubiliser dans 120 g d'eau → ajouter de 4 à 8 g de benzoate de sodium.

▹ ***Solubilité de différents éléments***

- Les alcaloïdes bases sont solubles dans les solvants organiques : alcool, huile.
- Les sels d'alcaloïdes, le tanin, les sulfates, chlorures, chlorhydrates sont solubles dans l'eau.
- Les huiles essentielles sont miscibles à l'alcool et aux huiles grasses.
- Le menthol, le camphre, le bromoforme sont solubles dans l'alcool et les huiles grasses.
- Les carbonates, hydrocarbonates, oxydes sont souvent peu solubles, voire insolubles, dans les solvants usuels.

Mettre le solvant en premier dans le flacon puis ajouter le corps à dissoudre. Filtrer la solution terminée avec un filtre plissé placé dans un entonnoir.

Quelques règles pour la réalisation du protocole

- **Une solution *alcoolique*, une *teinture* ou du *bromoforme* ne sont jamais mélangés directement dans une eau mais d'abord mêlés à un liquide visqueux (sirop, glycérine) ou avec un alcool selon le cas. Cela évite la précipitation des principes actifs alcoolosolubles qui rendrait la potion trouble.**
- **Les *huiles essentielles* sont solubilisées dans des solutions alcooliques ou des teintures ou triturées avec un peu de sucre cristallisé.**
- **Les *extraits aqueux* sont solubilisés dans l'eau.**
- **Les *extraits alcooliques* sont dissous dans un peu d'alcool ou dans un mélange glycérine et eau ou dans un peu de propylène glycol.**
- **Si, dans une solution, suspension, il faut incorporer un principe actif solide à *une dose inférieure à 0,10 g* (ex. : codéine, codéthyline, etc.), il faut utiliser une solution titrée au 1/10e ou au 1/100e ou une solution existante.**
- **Si un trouble léger apparaît dans certaines potions, il est possible de les éclaircir avec un peu de polysorbate 20 ou 80 ou, dans certains cas (mélanges d'extraits fluides ou de certaines teintures), avec une faible quantité d'acide citrique ou de glycérine.**

Attention : **avant toute adjonction d'un excipient à effet notoire dans une préparation, il est prudent de prendre l'avis du prescripteur.**

▹ ***Étude des composants***

Bromoforme solution : autrefois utilisé pour administrer le bromoforme en potion, sirop, solution buvable. Préparée avec bromoforme 10, glycérine 30 et alcool à 90 % v/v 60.

Codéine : la codéine est un analgésique morphinique ayant un effet analgésique cinq à dix fois plus faible que celui de la morphine avec une durée d'action d'environ quatre heures, un effet dépresseur respiratoire faible, assez peu toxicomanogène aux doses thérapeutiques mais souvent consommé par les toxicomanes sous forme de sirop ou comprimés antitussifs, utilisé de façon optimale avec un analgésique périphérique de type paracétamol. Antitussif morphinique non toxicomanogène, analgésique, calmant.

Solutions médicamenteuses

▸ Définition

Préparations liquides et limpides obtenues par dissolution d'un ou de plusieurs principes actifs dans un solvant approprié. Ils peuvent être classés, selon la nature du solvant, en solutions aqueuses, alcooliques ou huileuses, etc. ou, selon leur destination, en solutions injectables, buvables, pour instillation (nasale, auriculaire, etc.), pour l'application locale.

Le corps dissous est le « soluté », le liquide est le « solvant » ou « véhicule », l'opération pharmaceutique est une « dissolution » et le résultat est une « solution ».

▸ Eau chloroformée

▹ ***Formule***

- Chloroforme 5,00 g
- Eau distillée 995 g

▹ ***Mode opératoire***

1. Faire dissoudre par agitation.
2. Verser sur un filtre préalablement mouillé à l'eau.

▹ ***Usage***

Les praticiens formaient des potions, notamment dans les gastralgies.
Remarque : 100 g de cette eau renferment 0,50 g de chloroforme (codex 65).
Régime de la liste I.

▹ ***Étude des composants***

Chloroforme : il dissout iode, brome, camphre, graisses, caoutchouc, résines, cires, etc. Anesthésique. En UI en sol, il est utilisé comme analgésique dans les gastralgies, anticonvulsif et antispasmodique. En UE, il est irritant et révulsif. Dilué, c'est un calmant local (liniments, lotions).
Le chloroforme ayant été retiré de la Pharmacopée, la responsabilité appartient au pharmacien en ce qui concerne son utilisation et sa délivrance.

▸ Solution de bromoforme

▹ ***Formule***

- Alcool à 90 % v/v 60,00 g
- Bromoforme 10,00 g
- Glycérine 30,00 g

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans un flacon taré, peser l'alcool. Bien mouiller les parois du flacon avec l'alcool.
2. Ajouter le bromoforme en gouttes, mélanger.
3. Ajouter la glycérine, mélanger.

▹ ***Usage***

Toux quinteuse, antispasmodique.

Remarque : entre dans la composition du sirop de bromoforme composé. Cette solution a une densité de 1 – 1 g = LX gouttes.

Liste I.

Suspensions

▸ Définition

La Pharmacopée française, X^e^ édition, 2007 : « Les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion encore appelé phase dispersante ou externe ou continue. »

Les suspensions renferment généralement des adjuvants tels que : mouillants, épaississants, agents floculants, substances tampons, colorants, substances antimicrobiennes, conservateurs, etc. Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

▸ Préparation

La préparation des suspensions consiste à disperser le constituant solide préalablement pulvérisé et tamisé au sein de la phase dispersante qui est de l'eau purifiée le plus généralement. Le solide peut être, si nécessaire, préalablement broyé et tamisé. Le broyage peut aussi être réalisé en milieu liquide, au cours de l'opération de dispersion.

Pour éviter la sédimentation des particules dispersées, instabilité à l'influence gravitationnelle, il est nécessaire d'augmenter la viscosité de la phase dispersante.

L'utilisation d'*agents épaississants* comme des gommes, des alginates, des dérivés de cellulose (méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose, etc.), des tensioactifs non ioniques, etc., la formulation de juleps gommeux ou de loochs permettent de s'opposer à une sédimentation trop rapide.

La différence avec les potions est qu'il faut obligatoirement, pour réaliser la formule, un *corps insoluble* et un *dispersant* :

- toujours triturer le corps insoluble avec le dispersant dans le mortier à potion ;
- ajouter un liquide épais (glycérine, sirop, etc.) et triturer ;
- diluer le mélange obtenu avec l'eau.

Corps insolubles : talc, carbonate de calcium, kaolin, sels de bismuth, etc.

Ne pas oublier la contre-étiquette « Agiter avant emploi ».

▸ Suspension n° 1 : exemple avec du julep gommeux

▹ ***Formule***

• Eau de fleur d'oranger		10 g
• Carbonate de calcium		5,00 g
• Gomme arabique		10 g
• Sirop simple		30 g
• Eau purifiée	qsp	150 mL

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans le mortier à potion, triturer ensemble la gomme arabique et le carbonate de calcium.
2. Dans un flacon taré, peser l'eau de fleur d'oranger et le sirop simple, mélanger.
3. Verser le mélange sur les poudres en une fois, triturer rapidement et énergiquement. Éclaicir le mélange avec un peu d'eau.
4. Transvaser le tout dans le flacon.
5. Compléter avec l'eau purifiée en se servant de celle-ci pour rincer le matériel.

▸ Suspension n° 2 : exemple à partir d'alginate de sodium

▹ *Formule*

• Alginate de sodium		1 g
• Carbonate de calcium		2 g
• HE de menthe		III gouttes
• Glycérine		45 g
• Eau purifiée	qsp	90 mL

▹ *Mode opératoire*

1. Dans le mortier à potion, triturer le sel insoluble avec l'alginate de sodium.
2. Délayer avec la glycérine (pas avec l'eau, sinon il y a formation de grumeaux).
3. Ajouter l'huile essentielle de menthe, triturer.
4. Diluer en ajoutant petit à petit l'eau purifiée.
5. Transvaser le tout dans un flacon.

▹ *Étiquetage*

Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse, plus contre-étiquette « Agiter avant l'emploi ».

▹ *Usage*

Antiacide.

▹ *Étude des composants*

- *Alginate de sodium :* on l'utilise en pharmacotechnie comme épaississant, agent de désintégration des comprimés, gélifiant. Ses gels aqueux sont altérables et doivent être impérativement additionnés de conservateurs.
- *Carbonate de calcium :* antiacide présentant sur le bicarbonate de soude l'avantage de ne pas alcaliniser le contenu stomacal. Antidiarrhéique à hautes doses. Absorbant des gaz des fermentations digestives. Reconstituant calcique prescrit dans la tuberculose.

▸ Suspension n° 3 : exemple à partir de carboxyméthylcellulose sodique

▹ *Formule*

• Carboxyméthylcellulose sodique (basse viscosité 300 centipoises)		2,00 g
• Carbonate de calcium		2,00 g
• Sirop simple		40,00 g
• Eau purifiée	qsp	100 mL

▹ *Mode opératoire N°1*

1. Triturer ensemble le carbonate de calcium et la carboxyméthylcellulose sodique.
2. Faire tiédir l'eau et la verser par fractions sur le mélange des poudres en triturant énergiquement entre chaque adjonction.
3. Transvaser le tout dans le flacon préalablement taré.
4. Ajouter le sirop simple et compléter à 100 mL avec de l'eau si nécessaire.

▹ *Mode opératoire N°2*

1. Dans une capsule, peser la moitié de l'eau, la faire tiédir.
2. Saupoudrer dessus la CMC finement pulvérisée en évitant les surépaisseurs et laisser poser 2 × 15 minutes en mélangeant entre les 2 séquences.
3. Dans un mortier à potion, déposer le carbonate de calcium.
4. Dans un flacon de 100 ml taré, peser le sirop simple.
5. Verser le sirop sur la poudre dans le mortier à potion, triturer énergiquement.
6. Ajouter le gel obtenu avec la CMC.
7. Triturer énergiquement et ajouter le reste d'eau purifiée pour éclaircir le mélange.
8. Transvaser le tout dans un flacon de 100 ml.
9. Compléter avec un peu d'eau purifiée si besoin.

▹ Mode opératoire

1. Dans 60 g d'eau environ, dissoudre l'iodure de potassium.
2. Ajouter la théophylline et solubiliser parfaitement (un léger chauffage au bain-marie accélèrera la dissolution).
3. Filtrer la solution dans un flacon taré et jaugé, ajouter le sirop simple, mélanger.
4. Ajouter l'extrait concentré pour sirop, mélanger.
5. Ajouter l'eau de fleur d'oranger et compléter à 125 mL avec le reste de l'eau.

▹ Étiquetage

Étiquette blanche portant le nom et l'adresse du pharmacien, la forme, le numéro d'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi car cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

Les BPP recommandent d'indiquer la date de fabrication, le nom du patient et la mention « Conservation limitée à la durée de la prescription ».

▹ Délivrance et renouvellement

Délivrance libre. Renouvellement autorisé.

▹ Usage

Eupnéique, bronchodilatateur.

▹ Étude des composants

- *Théophylline :* par son action dilatatrice sur les coronaires, elle améliore le débit systolique et la diurèse. C'est également un bronchodilatateur. On l'utilise dans la dyspnée, l'angine de poitrine, l'asthme, les syndromes cardiaques douloureux, les œdèmes cardio-rénaux, les oliguries.
- *Iodure de potassium :* cardio-vasculaire, expectorant, en usage externe : topique résolutif sous forme de pommade à 10 %. Ses solutions aqueuses concentrées dissolvent abondamment l'iode.
- *Sirop d'écorce d'orange amère :* aromatisant.

Tisanes

▸ Définition

La Pharmacopée française, X^{e} édition, 2007 : « Préparation aqueuse pour administration orale, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Les drogues végétales satisfont à la monographie : Plantes pour tisanes ».

L'eau pour tisane répond aux exigences de l'eau pour la consommation humaine.

PRODUCTION

Les tisanes peuvent être obtenues par les opérations suivantes :

- macération : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à température ambiante, pendant une durée de 30 min ;
- décoction : maintenez la drogue en contact avec de l'eau, à l'ébullition pendant une durée de 15 à 30 min.

Ces deux procédés conviennent à la plupart des racines, rhizomes et écorces.

Pour les drogues à gomme et mucilage, procédez par macération à une température peu élevée.

- infusion : versez sur la drogue l'eau bouillante. Laissez en contact la durée prescrite.

Ce procédé convient à la plupart des feuilles, fleurs et organes fragiles. »

On peut retenir que :

- pour les tissus tendres, la proportion est de 2 % ;
- pour les tissus durs, la proportion est de 4 %.

▸ Émulsion fluide calmante, exemple n°1

▹ ***Formule***

• Borate de sodium	0,15 g
• Oxyde de zinc	3,00 g
• Alcool cétylique	1,50 g
• Eau de chaux	25,00 g
• Stéarate de glycol	0,50 g
• Huile d'olive (formule Cooper)	24,50 g

▹ ***Mode opératoire***

1. Faire fondre le stéarate de glycol et l'alcool cétylique dans l'huile d'olive dans une capsule mise au bain-marie.
2. Ajouter l'eau de chaux dans laquelle on aura dissous le borate de sodium et porter à la même température.
3. Une fois le stéarate glycol et l'alcool cétylique fondus, refroidir le mélange sans cesser de mélanger.
4. Dans un mortier, déposer l'oxyde de zinc.
5. Verser dessus par fractions le lait refroidi, triturer entre chaque adjonction.
6. Transvaser dans un flacon.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse, plus contre-étiquette « Agiter avant l'emploi ».

▹ ***Usage***

Adoucissant.

▸ Lait dermique antiprurigineux, exemple n°2

▹ ***Formule***

• Chlorhydrate de prométhazine		2,00 g
• Polystate B®		6,00 g
• Labrafil 1944 cs®		2,00 g
• Huile d'amande douce		4,00 g
• Parahydroxybenzoate de méthyle sodé		0,10 g
• Parfum		I goutte
• Eau purifiée (formule Cooper)	qsp	100,00 g

▹ ***Calculs***

Masse d'eau = 100 g - 14,10 g = 85,90 g

▹ ***Formule définitive***

• Chlorhydrate de prométhazine	2,00 g
• Polystate B®	6,00 g
• Labrafil 1944 cs®	2,00 g
• Huile d'amande douce	4,00 g
• Parahydroxybenzoate de méthyle sodé	0,10 g
• Parfum	I goutte
• Eau purifiée	85,90 g

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans un bécher, peser l'eau purifiée, y dissoudre le parahydroxybenzoate de méthyle sodé et la prométhazine.
2. Dans un autre bécher, peser l'huile d'amande douce, ajouter le Labrafil® et le Polystate B®.
3. Faire chauffer les deux phases à la même température jusqu'à fusion complète du Polystate B®.

4. Réunir les deux phases.
5. Refroidir sans cesser de remuer à l'aide d'un agitateur.
6. Ajouter le parfum, mélanger et conditionner en flacon.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse, plus contre-étiquette « Agiter avant emploi ».

▹ ***Usage***
Antiprurigineux.

Solutions médicamenteuses pour usage local

▸ Alcool camphré (solution alcoolique fort de camphre)

▹ ***Formule***

• Camphre naturel ou synthétique	10,00 g
• Alcool à 90 % v/v	90,00 g

▹ ***Mode opératoire***
Dissoudre le camphre dans l'alcool, filtrer.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹ ***Usage***
Révulsif.

▸ Alcool glycériné

▹ ***Formule***
Cette préparation se fait généralement à parties égales soit en masse, soit en volume.
- Glycérine
- Alcool à 60 % v/v ââ en masse ou en volume.

▹ ***Mode opératoire***
Simple mélange.

▹ ***Usage***
Généralement utilisé lors de l'allaitement lorsque le mamelon est irrité.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹ ***Remarque***
Cette préparation peut également se faire avec de l'alcool à 90 % v/v ou de l'alcool à 30 v/v.

▸ Alcool modifié pour usages médicaux

▹ ***Formule***

• Camphre		2,00 g
• Solution de jaune de tartrazine à 0,05 %		4 mL
• Alcool à 70 % v/v	qsp	1 000 mL

▹ ***Mode opératoire***
1. Dissoudre le camphre dans l'alcool à 70 %.
2. Ajouter le jaune de tartrazine.
3. Filtrer.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹ ***Usage***
Antiseptique.

▹ ***Remarque***
Cet alcool est impropre à la consommation.

▸ Eau de Dalibour faible

Solution faible de sulfate de cuivre et de zinc (codex 65).

▹ ***Formule***

• Sulfate de cuivre		1,00 g
• Sulfate de zinc		3,50 g
• Teinture de safran		0,10 g
• Soluté alcoolique fort de camphre		1,00 g
• Eau distillée	qsp	1 000 mL

▹ ***Usage***
Antiseptique dans l'impétigo.
Appartient à la liste II. Exonération.

▸ Eau oxygénée à différents volumes

L'eau oxygénée est le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) qui n'est jamais utilisé pur. On emploie ses solutions diluées à 33 %, 9 %, 6 %, ou 3 %. D'autres concentrations peuvent éventuellement être demandées. La concentration de l'eau oxygénée est souvent exprimée par le volume d'oxygène dégagée par décomposition.

Ainsi, l'eau oxygénée à 33 % dégage 110 fois son volume d'oxygène, d'où le nom d'« eau oxygénée à 110 volumes ». Les eaux oxygénées à 3, 6 et 9 % sont susceptibles de libérer 10, 20 ou 30 volumes d'oxygène, d'où le nom d'« eau oxygénée à 10, 20 ou 30 volumes ».

Seule la solution à 3 % (eau oxygénée à 10 volumes) sera utilisée sur une plaie ou une muqueuse.

▹ ***Formule***
Préparation d'eau oxygénée à 10 volumes à partir d'eau oxygénée à 110 volumes.

▹ ***Calculs***
Exemples : préparation de 500 mL d'H_2O_2 à 10 volumes à partir d'H_2O_2 à 110 volumes. Il faut calculer le volume d'O_2 nécessaire. Ici : 500 mL × 10 = 5 000 cm 3 d'O_2.

Sachant que 1 mL d'H_2O_2 libère 110 volumes d'O_2, il faudra 1 × 5 000 / 110 = 45,45 mL d'H_2O_2 à 110 volumes et 500 mL - 45,45 = 454,55 mL d'eau.

▹ ***Mode opératoire***
La préparation se fait par simple mélange.

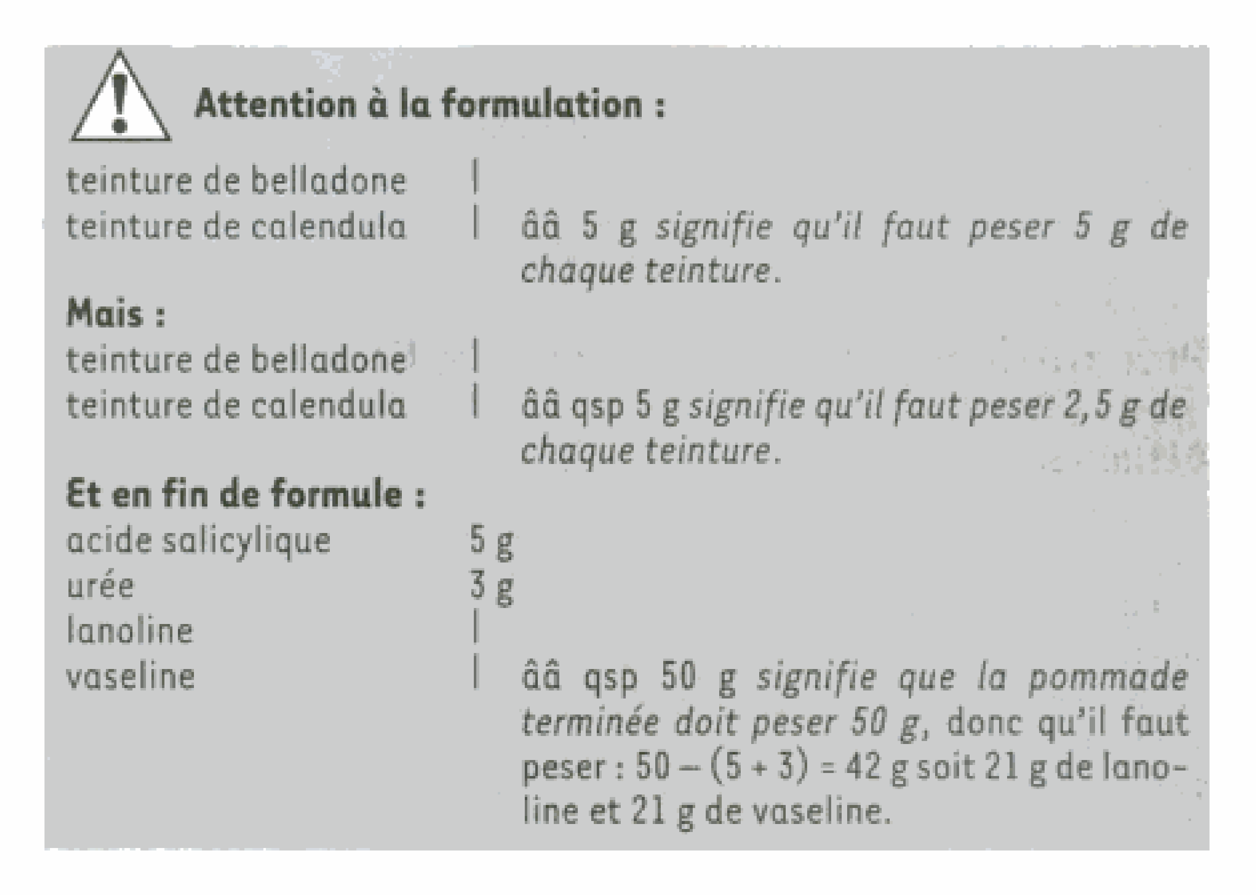
▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche.

▸ Eau oxygénée boratée (préparation magistrale)

▹ ***Formule***
La formule est généralement la suivante :

• borate de sodium	2,00 g
• acide borique	2,50 g
• eau oxygénée à 10 volumes	100 mL

▸ Calculs



Attention à la formulation :

teinture de belladone |
teinture de calendula | ââ 5 g *signifie qu'il faut peser 5 g de chaque teinture.*

Mais :

teinture de belladone |
teinture de calendula | ââ qsp 5 g *signifie qu'il faut peser 2,5 g de chaque teinture.*

Et en fin de formule :

acide salicylique 5 g
urée 3 g
lanoline |
vaseline | ââ qsp 50 g *signifie que la pommade terminée doit peser 50 g,* donc qu'il faut peser : 50 – (5 + 3) = 42 g soit 21 g de lanoline et 21 g de vaseline.

▸ Réalisation

Toujours travailler au fond du mortier.

La masse à pommade ne doit pas dépasser la moitié de la hauteur du mortier.

▸ Mode opératoire

1. Repérer les constituants des deux phases :
   - *composants les plus courants de la phase hydrophile ou aqueuse :*
     - eau purifiée ;
     - eaux distillées aromatiques ou eaux aromatisées ;
     - alcool éthylique ;
     - liquides et solutions alcooliques ;
     - glycérine ;
     - propylène glycol ;
     - PEG ;
     - tous principes actifs hydrosolubles et thermostables.
   - *composants les plus courants de la phase lipophile ou huileuse :*
     - les hydrocarbures minéraux : vaseline, huile de vaseline, paraffine ;
     - les hydrocarbures minéraux : squalène et ses dérivés : squalane, perhydrosqualène ou cosbiol, etc. ;
     - les cires : lanoline et ses dérivés, cire blanche, blanc de baleine, cire de carnauba, cire de candellila, cires de synthèse ;
     - les corps gras d'origine animale : huile de vison, huile de foie de morue, axonge (historique) ;
     - les corps gras d'origine végétale : huiles d'amande douce, de noyaux, d'olive, d'arachide, d'avocat, de coco, de germe de maïs, de ricin et ses dérivés, etc. ;
     - les alcools gras ;
     - les acides gras ;
     - tous principes actifs liposolubles et thermostables.

2. Dissoudre les principes actifs (PA) thermostables dans la phase appropriée eau ou huile.
3. Ajouter les solides finement râpés (cire, stéarate de glycol, etc.).
4. Mélanger les deux phases.
5. Faire chauffer (toujours au bain-marie) le mélange jusqu'à fusion totale des solides (sans dépasser 70 °C).
6. Refroidir le tout sans cesser de mélanger.
7. Mettre en dernier les huiles essentielles, les PA thermolabiles, camphre, menthol, parfums, préalablement solubilisés dans l'excipient approprié.

Remarques :

- Les pommades doivent avoir une parfaite homogénéité.
- Les poudres qu'elles contiennent parfois ne doivent pas avoir un effet abrasif ou irritant.
- Les principes actifs, solubles ou insolubles doivent être parfaitement répartis (sulfates de cuivre et de zinc seront de préférence solubilisés dans un liquide aqueux avant incorporation dans la pommade).
- Le mode opératoire variera selon la nature des excipients et selon la quantité de principe actif que l'on voudra incorporer.
- Pour l'incorporation des principes actifs, on distingue les poudres des liquides.

▹ ***Incorporation des poudres***

Il est important de vérifier que la poudre soit d'une parfaite ténuité. Au besoin, elle peut être pulvérisée au mortier et tamisée.

Le fond du mortier est tapissé avec une partie (ou la totalité) de l'excipient auquel la poudre est incorporée petit à petit.

La trituration est poursuivie jusqu'à ce que la pommade ait une parfaite homogénéité.

Si la poudre est soluble dans l'excipient, il est possible de la dissoudre après avoir liquéfié le véhicule (camphre, menthol, etc.).

Exemples : pommade camphrée, pommade de Dalibour.
Si les principes actifs sont insolubles, ils sont incorporés par trituration prolongée avec l'excipient.
En général, pour éviter la formation de grains, la poudre à incorporer est triturée avec un excipient de consistance épaisse comme la lanoline.

▹ ***Incorporation des cires***

Si la pommade contient des *cires*, il est nécessaire de les liquéfier avant de les triturer avec un autre excipient comme une huile, de la lanoline, de la vaseline, de l'axonge, etc.
Exemples : cire blanche, cire de cachalot, cire de sipol, cire de lanette, etc.

▹ ***Incorporation des liquides***

Choisir l'excipient en fonction de ses capacités d'absorption.

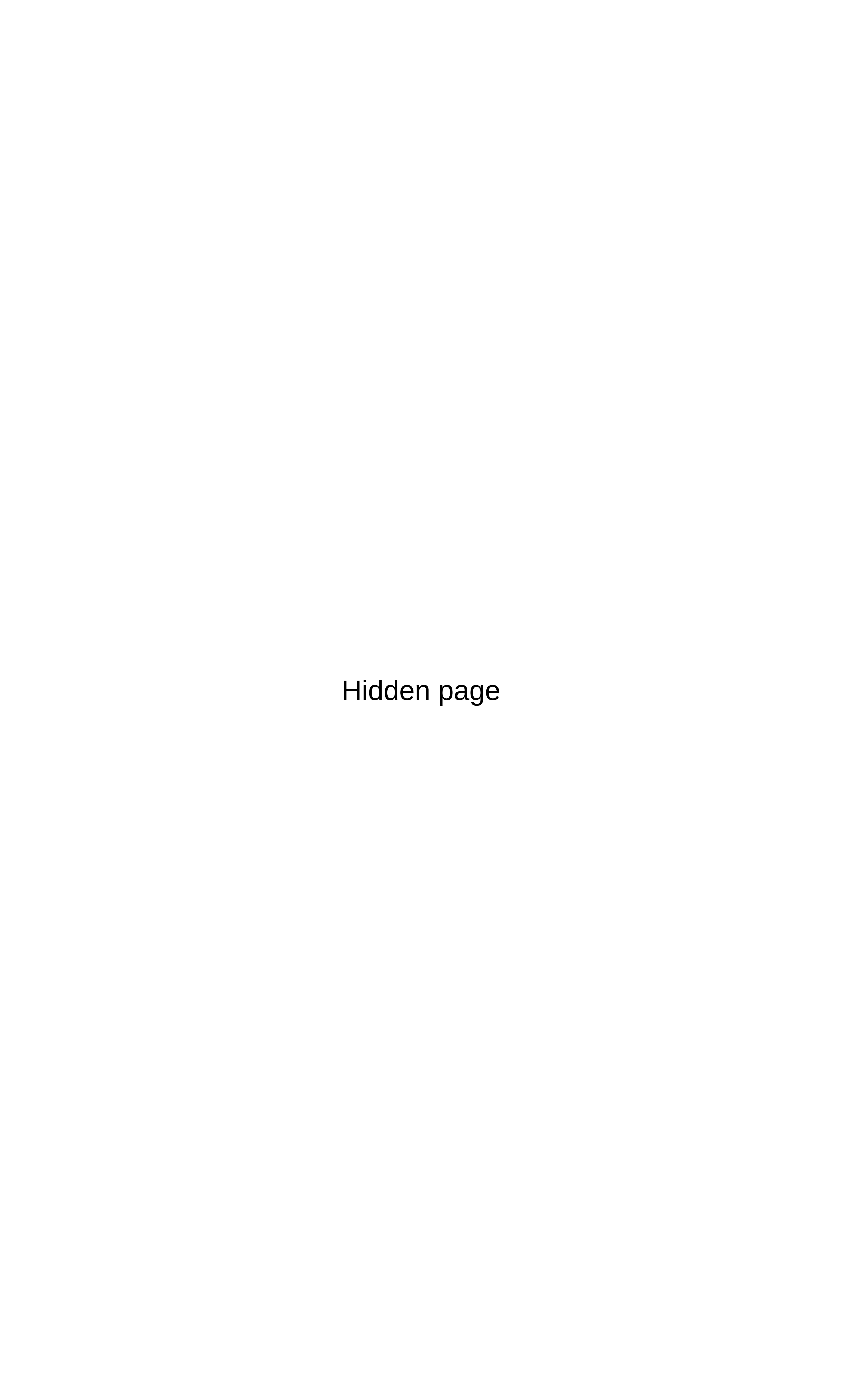
Exemples : la lanoline peut absorber jusqu'à deux fois et demie sa masse d'eau.
La vaseline n'absorbe pas l'eau, mais si on lui ajoute 1 % de cholestérol, elle peut absorber jusqu'à deux fois sa masse de liquide.
Les baumes, les goudrons, les huiles essentielles seront incorporés en dernier, sauf incompatibilités particulières. Les huiles essentielles seront incorporées en dernier.

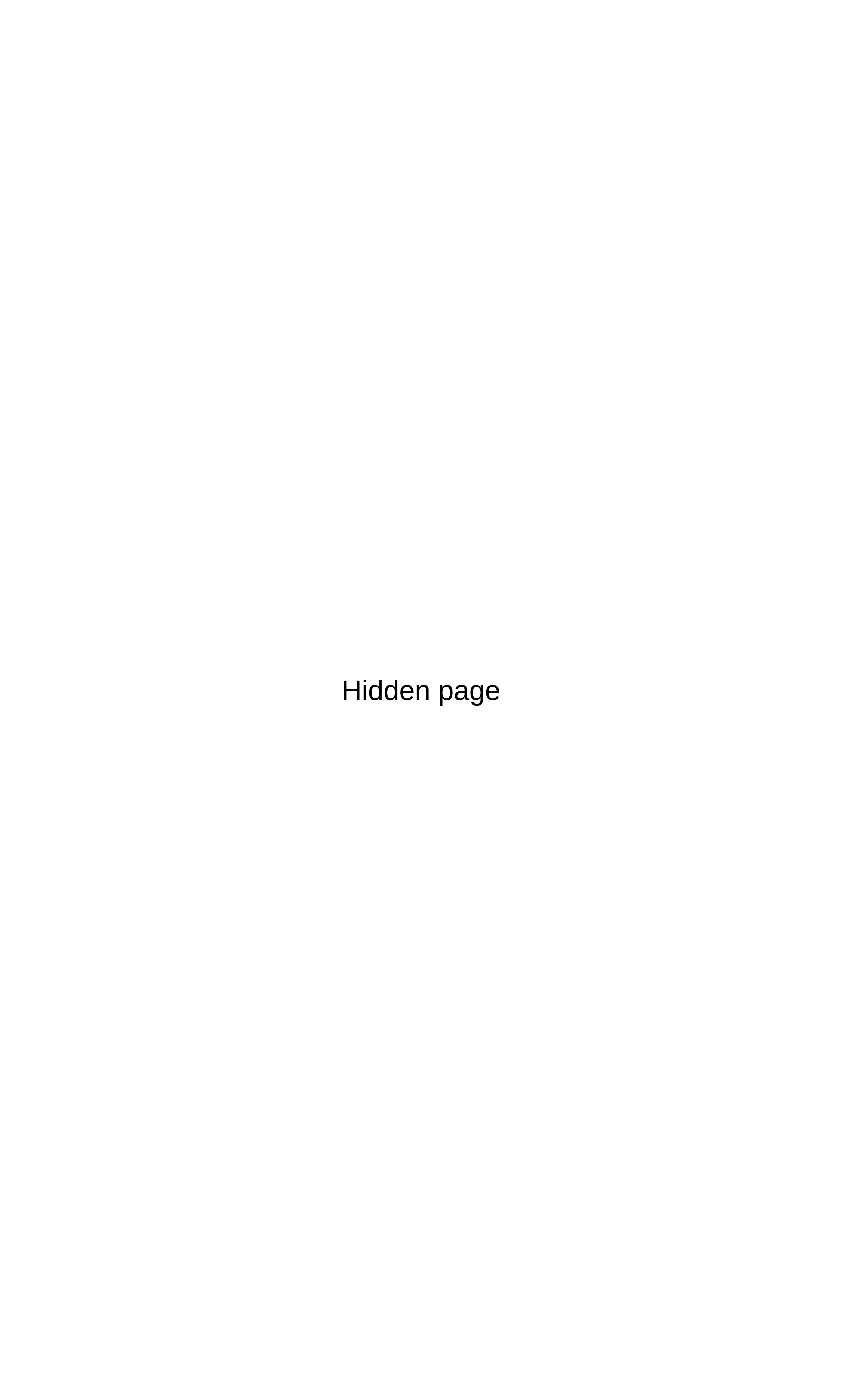
▹ ***Incorporation des goudrons***

Peser les liquides épais, visqueux, (ichtammol, goudrons, etc.) soit :

- dans un puits de pommade préalablement taré ;
- sur une feuille de papier sulfurisé légèrement huilée ;
- par double pesée de Borda.

Ils sont incorporés soit à la fin de la pommade, soit en les triturant avec un excipient à part.


Hidden page


Hidden page

▹ ***Conditionnement***
Éviter le conditionnement en pot et utiliser de préférence des tubes vernis intérieurement.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette rouge portant la mention « Ne pas avaler » plus contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites » car l'acide rétinoïque n'est pas exonéré.

▹ ***Posologie***
Appliquer deux fois par jour, pendant au moins douze semaines. Un traitement d'entretien est ensuite nécessaire.

▸ Formule magistrale n° 1

▹ ***Formule***

• Sulfate de zinc	0,10 g
• Ichtyol	1,50 g
• Oxyde de zinc	3,00 g
• Excipient Hydrocrème®	50 g

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans un mortier d'un litre, déposer X gouttes d'eau.
2. Y dissoudre le sulfate de zinc.
3. Ajouter l'oxyde de zinc et le délayer.
4. Absorber ce mélange avec un peu d'hydrocrème.
5. Diluer peu à peu avec le reste d'hydrocrème.
6. Ajouter l'ichtyol préalablement pesé sur un papier sulfurisé paraffiné.
7. Triturer jusqu'à homogénéité.
8. Conditionner.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, le sulfate de zinc est exonéré.

▹ ***Usage***
Eczéma, psoriasis.

▹ ***Étude des composants***
- *Ichtyol :* opique kératoplastique et antiseptique employé contre les gerçures, les brûlures et les dermatoses : eczéma, psoriasis, pityriasis.
- *Sulfate de zinc :* employé comme astringent, antiseptique et désinfectant (lotions, collyres).
- *Hydrocrème :* véhicule dermatologique non occlusif, non comédogène, lavable à l'eau. Compatible avec de nombreux principes actifs. Sans parfum.

▸ Formule magistrale n° 2

▹ ***Formule***

• Dermocuivre® faible	120 g
• Soufre précipité lavé	10,00 g

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans un mortier d'un litre, déposer 10 g de pommade Dermocuivre®.
2. Ajouter le soufre par fractions.
3. Diluer peu à peu avec le reste de pommade Dermocuivre®.
4. Conditionner.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹ ***Calculs pour six + 10 %***

Sulfate de quinine 0,25 g × 6 = 1,50 + 10 % = 1,65 g
Excipient qsp 1 suppo. adulte de 3 g 3,00 g × 6 = 18,00 + 10 % = 19,80 g
19,80 − (1,65 × 0,50) g = 18,975 g d'excipient

Ce qui donne la formule définitive :

- Sulfate de quinine 1,65 g
- Suppocire® A qsp 1 suppo. adulte de 3 g 18,975 g

On s'aperçoit qu'il est plus facile de travailler avec une masse pour un suppositoire en plus lorsque l'on a moins de dix suppositoires à réaliser.

Produit	Facteur	Produit	Facteur
Acide diéthylbarbiturique	0,72	Extrait de jusquiame	0,55
Acide lactique	0,7	Extrait sec de ratanhia	0,55
Acide salicylique	0,55	Gluconate de Ca	0,55
Acide tannique	0,68	Glycérine	0,5
Antipyrine	0,68	Ichtammol	0,75
Aspirine	0,63	Iodure de K	0,72
Barbital	0,72	Lactose	0,25
Baume du Pérou	0,61	Menthol	0,5
Blanc de baleine	0,98	Phénacétine	1
Caféine	0,48	Phénobarbital	0,68
Camphre	0,98	Procaïne	0,5
Chte. de morphine	1	Protargol	0,68
Chte. de papavérine	0,89	Pyramidon	0,48
Chte. de quinine	0,68	Résorcine	0,68
Cinchophène	0,52	Ss. gallate de Bi	0,63
Cire blanche	0,54	Ss. nitrate de Bi	0,3
Codéine	0,8	Succinate de Bi	0,15
Codéthyline	0,71	Sulfacétamide	0,35
Extrait d'ergot de seigle	0,8	Sulfanilamide	0,59
Extrait d'hamamélis	0,68	Théobromine	0,59
Extrait d'opium	0,81	Théophylline	0,61
Extrait de belladone	0,55		

Tab. 4. **Tableau des facteurs de déplacement.**

N.B. : En l'absence de précision, utiliser un facteur de éplacement de 0,50.

Certaines substances comme les sulfamides, les teintures, etc. ont tendance à ramollir les ovules. Dans ce cas, il faut retirer la même quantité d'eau que de substance.
On utilise de plus en plus pour excipient des glycérides hémisynthétiques comme le Suppocire® ou le Witepsol®.

Quelques formules

▸ Ovules à l'ichtyolammonium (codex 1949)

▹ ***Formule***

• Ichtyol	3,00 g
• Gélatine	7,00 g
• Eau distillée	30,00 g
• Glycérine	60,00 g

Pour six ovules d'un poids moyen de 15 g.

Remarque : la quantité de gélatine est ici diminuée car l'ichtyol à tendance à durcir les ovules.

▹ ***Mode opératoire***

1. Découper la gélatine et la faire gonfler avec l'eau en humectant toutes les parties.
2. Chauffer la glycérine à 70 °C, en réservant la valeur d'une cuillerée à soupe dans une petite capsule.
3. Verser la gélatine dans la glycérine chaude.
4. Délayer l'ichtyol dans la glycérine de la petite capsule.
5. Verser le mélange glycérine-gélatine dans la petite capsule en le passant à travers une épaisseur de gaze.
6. Homogénéiser en mélangeant délicatement.
7. Couler dans les moules en passant la masse à travers une épaisseur de gaze.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹ ***Usage***

Antiseptique.

▹ ***Étude des composants***

L'*ichtyolammonium* : topique kératoplastique et antiseptique employé contre les gerçures, les brûlures et les dermatoses (eczéma, psoriasis, pityriasis).

▸ Ovules à l'argile et au calendula

▹ ***Formule***

• Kaolin		1,00 g
• Calendula TM		0,30 g
• Suppocire®	qsp	1 ovule de 15 g n° 10

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans un mortier d'un litre, déposer le kaolin.
2. Ajouter en gouttes la teinture mère de calendula.
3. Faire fondre la totalité de l'excipient.
4. Une fois fondu et pas trop chaud, verser la moitié de l'excipient sur la poudre dans le mortier.

5. Triturer rapidement jusqu'à obtention d'une crème fluide.
6. Remettre le tout dans la capsule.
7. Couler à consistance crémeuse.

▹***Étiquetage***
Étiquette blanche, pas de substance vénéneuse.

▹***Usage***
Adoucissant.

Paquets

Définition

Formes pharmaceutiques constituées par une feuille de papier convenablement pliée, enveloppant une prise unitaire de poudre, simple ou composée, exactement pesée.

Réalisation pratique

▸constitution de la poudre et tamisage

Voir « Poudre ».

▸Répartition de la poudre

Elle peut se réaliser :

- *à la tombée :* il convient de peser un paquet témoin et de répartir le reste de poudre à vue d'œil. Cette méthode ne peut être utilisée que pour les substances ne présentant aucun danger ;
- *en pesant les paquets un par un* ;
- *en utilisant un compresso-doseur* :
  - peser la totalité de la poudre ;
  - régler le compresso-doseur en pesant la masse d'un paquet ;
  - répartir le reste de la poudre à l'aide du compresso-doseur.

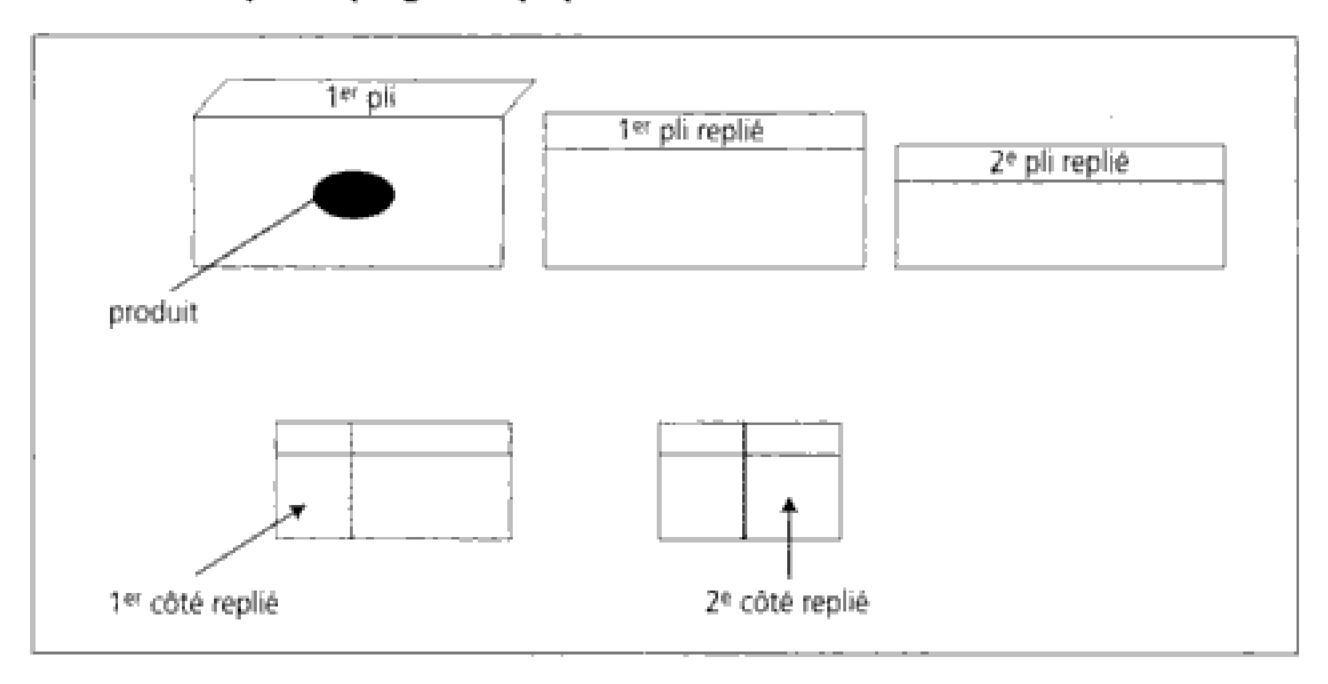
  Vérifier le réglage du compresso-doseur en pesant un paquet tous les cinq paquets.

▸Pliage des paquets

- Réaliser un premier pli de la feuille d'environ 5 mm.
- La poudre est déposée sur les papiers.
- Le bord inférieur est glissé sous le premier pli.
- Le premier pli est rabattu pour former un deuxième pli.
- L'un des deux côtés est replié vers le centre.
- Le second côté est replié vers le centre.
- Le second est glissé dans le premier d'environ 1,5 cm.
- On obtient ainsi un paquet correctement plié et fermé.

Actuellement, peu de formules composées sont réalisées sous forme de paquets. En revanche, on trouve encore des paquets de carbonate de calcium, d'acide borique ou d'acide salicylique.

Fig. 6. **Étapes du pliage d'un paquet.**



▸ Exemple de paquet

▹ *Formule*

• Carbonate de calcium		0,04 g
• Paracétamol		1,00 g
• Phosphate de codéine		55 mg
• Caféine		2 cg
• Carmin	qsp	coloration rose

Qsp 1 paquet n° 10

Un paquet par jour.

▹ *Réalisation*

Pas de difficulté particulière pour la réalisation de cette préparation.

▹ *Calculs pour dix paquets*

Carbonate de calcium	0,04 g × 10 = 0,40 g
Paracétamol	1,00 g × 10 = 10,00 g
Phosphate de codéine	55 mg × 10 = 550 mg ou 0,55 g
Caféine	2 cg × 10 = 20 cg ou 0,20 g
Carmin	0,05 g

▹ *Formule définitive*

• Carbonate de calcium		0,40 g
• Paracétamol		10,00 g
• Phosphate de codéine		0,55 g
• Caféine		0,20 g
• Carmin		0,05 g
	Masse totale	= 11,20 g / 10 = 1,12 g par paquet environ.

▹ *Mode opératoire*

1. Dans un mortier, déposer le phosphate de codéine.
2. Ajouter le carmin, triturer.
3. Ajouter la caféine, triturer.
4. Ajouter le carbonate de calcium, triturer.
5. Ajouter le paracétamol en plusieurs fractions, triturer entre chaque adjonction.

6. Tamiser la poudre.
7. Reprendre au mortier.
8. Repeser la totalité de la poudre (afin de déterminer la masse d'un paquet en divisant la masse trouvée par 10, la Pharmacopée admet un résidu de 5 % après un tamisage).
9. Répartir en dix paquets en les pesant un par un.
10. Conditionner dans une boîte.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche avec le nom du pharmacien, son adresse, le numéro d'ordonnancier, la forme pharmaceutique, la posologie et le mode d'emploi ainsi que la date de fabrication. Plus une contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites ». Le phosphate de codéine n'est pas exonéré.
Exonération du phosphate de codéine : 0,02 g par unité de prise et 0,30 g remis au public. Ici, nous avons 0,03 g par unité de prise.
Faire la balance au registre des stupéfiants.

▹ ***Usage***

Antalgique central et périphérique.

Formules en vigueur au formulaire national	Préparations non réalisables dans toutes les officines	Préparations à connaitre pour le BP
Potion simple (cette préparation peut être demandée comme véhicule d'une formule magistrale)*		X
Préparation simplifiée de solutions éthanoliques de titre approprié		X
Sirop d'espèces pectorales	X	
Sirop d'eucalyptus	X	
Sirop d'iodure de potassium		X
Sirop d'ipécacuanha		X
Sirop d'ipécacuanha composé	X	
Sirop d'opium fort	X	
Sirop d'orange amère	X	
Sirop de baume de tolu	X	
Sirop de bourgeons de pin	X	
Sirop de bromure de calcium		X
Sirop de bromure de potassium		X
Sirop de chloral	X	
Sirop de chlorhydrate de morphine	X	
Sirop de codéine	X	
Sirop de fleur d'oranger		X
Sirop de polygala	X	
Sirop placebo à usage thérapeutique*		X
Soluté de merbromine sodique à 2 pour cent		X
Soluté injectable de bicarbonate de sodium à 1,4 pour cent	X	
Soluté injectable de bicarbonate de sodium à 4,2 pour cent	X	
Soluté injectable de chlorhydrate d'apomorphine à 0,5 pour cent	X	
Soluté injectable de chlorhydrate de procaïne à 1 pour cent	X	
Soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 pour cent	X	

Formules en vigueur au formulaire national	Préparations non réalisables dans toutes les officines	Préparations à connaître pour le BP
Soluté injectable de chlorure de sodium à 10 pour cent	X	
Soluté injectable de chlorhydrate de morphine à 1 pour cent	X	
Soluté injectable de cyanocobalamine à 0,05 pour cent	X	
Soluté injectable de glucose à 30 pour cent	X	
Soluté injectable de glucose à 5 pour cent	X	
Soluté injectable de mannitol à 10 pour cent	X	
Soluté injectable de sulfate d'atropine à 0,025 pour cent	X	
Soluté injectable d'isoniazide à 5 pour cent	X	
Soluté iodo-ioduré à 1 pour cent d'iode		X
Suppositoires de sulfate de quinine à 0,25 g		X

* Ces formules ont été ajoutées ou modifiées en juillet 2007.

Tab. 5. **Formules non réalisables en officines et formules à connaître pour le brevet professionnel.**

Formules à connaître pour le brevet professionnel

Nota : les monographies ci-dessous, modifiées en 2007, ont été simplifiées. Les réactions d'identification, d'essai et de dosage n'ont pas été reproduites. Le mode opératoire pratique proposé n'est pas le seul possible.

Alcool iodé à 1 pour cent

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations liquides pour application cutanée (0927). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Iode	1,00 g	Substance active	Ph. eur.
Potassium (iodure de)	0,60 g	Solvant	Ph. eur.
Éthanol à 96 % v/v	54,70 g	Excipient	Ph. eur.
Eau purifiée	qsp 100,00 g	Excipient	Ph. eur.

▹ **Définition**

Formule			
Composant	**Quantité/unité**	**Fonction**	**Référentiel**
Cire d'abeille blanche	13,00 g	Épaississant	Ph. eur
Huile d'amande raffinée	53,50 g	Adoucissant	Ph. eur.
Borax	0,50 g	Conservateur	Ph. eur
Eau aromatisée de rose	33,00 g	Solvant et aromatisant	Ph. fr.

▹ **Réalisation**

Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 40 °C.

Dans une capsule, faire fondre au bain-marie à 40 °C la cire d'abeille blanche dans l'huile d'amande. Verser dans un mortier, préalablement chauffé à la température appropriée, puis agiter avec un pilon préalablement chauffé à la même température. Dissoudre le borax dans l'eau aromatisée de rose. Incorporer cette dernière solution par petites fractions au mélange huileux précédent en agitant énergiquement jusqu'à obtention d'une masse homogène. Conditionner en tube ou en pot.

▹ **Mode opératoire**

Première possibilité

1. Remplir le mortier d'un litre aux deux tiers avec de l'eau chaude et l'y laisser le temps des opérations suivantes.
2. Dans une petite capsule, peser l'eau de rose et solubiliser le borate de sodium à l'aide de l'agitateur.
3. D'autre part, peser l'huile d'amande douce dans la grande capsule, y ajouter la cire finement râpée et faire fondre au bain-marie.
4. Quand le mélange est fondu, vider et essuyer le mortier, y verser le mélange et battre énergiquement avec le pilon jusqu'à complet refroidissement en rabattant la masse vers le centre du mortier fréquemment.
5. Incorporer ensuite le mélange de la petite capsule par petites fractions tout en continuant à battre entre chaque adjonction et jusqu'à complète homogénéisation.
6. Conditionner ensuite, de préférence en tube.

Seconde possibilité

1. Dans une capsule, peser l'huile d'amande douce, ajouter le cire blanche.
2. Faire fondre au bain-marie sans dépasser 40 °C.
3. Dans une seconde capsule, peser l'eau de rose et solubiliser le borate de sodium à l'aide de l'agitateur.
4. Porter cette solution à la même température que la phase grasse.
5. Incorporer la phase aqueuse dans la phase grasse en remuant constamment jusqu'à refroidissement.
6. Homogénéiser.

▹ **Caractères**

Aspect : pommade blanche à sensiblement blanche, homogène, à odeur caractéristique de rose.

Solubilité : non miscible à l'eau.

▹ **Essai**

Homogénéité : étalez 0,2 g environ de cérat de Galien entre deux lames de verre. Aucune particule ne doit être visible.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.
L'étiquette indique le ou les excipients à effet notoire présents figurant sur la liste en vigueur.
Le cérat de Galien est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans.

▹ ***Classe thérapeutique***

Usage dermatologique : émollient et protecteur.
Classe ATC : D02AC (paraffine et produits gras).

Cérat de Galien modifié

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour application cutanée, pommades hydrophobes (0132). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	**Quantité/unité**	**Fonction**	**Référentiel**
Cire d'abeille blanche	13,00 g	Épaississant	Ph. eur.
Paraffine liquide	53,50 g	Adoucissant	Ph. eur.
Borax	0,50 g	Conservateur et dispersant	Ph. eur.
Eau aromatisée de rose[1]	33,00 g	Solvant et aromatisant	Ph. fr.

[1] Peut être remplacée par de l'eau purifiée (Ph. eur.).

▹ ***Réalisation***

Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 60 °C.

Dans une capsule, faire fondre la cire d'abeille blanche au bain-marie à 40 °C dans la paraffine liquide. Verser dans un mortier, préalablement chauffé à la température appropriée, puis agiter avec un pilon préalablement chauffé à la même température. Dissoudre le borax dans l'eau aromatisée de rose. Incorporer cette dernière solution par petites fractions au mélange huileux précédent en agitant énergiquement jusqu'à obtention d'une masse homogène. Conditionner en tube ou en pot.

▹ ***Mode opératoire***

Première possibilité

1. Remplir le mortier d'un litre aux deux tiers avec de l'eau chaude et l'y laisser le temps des opérations suivantes.
2. Dans une petite capsule, peser l'eau de rose et solubiliser le borate de sodium à l'aide de l'agitateur.
3. D'autre part, peser la paraffine liquide dans la grande capsule, y ajouter la cire finement râpée et faire fondre au bain-marie.
4. Quand le mélange est fondu, vider et essuyer le mortier, y verser le mélange et battre énergiquement avec le pilon jusqu'à complet refroidissement en rabattant la masse vers le centre du mortier fréquemment.
5. Incorporer ensuite le mélange de la petite capsule par petites fractions tout en continuant à battre entre chaque adjonction et jusqu'à complète homogénéisation.
6. Conditionner ensuite, de préférence en tube.

▹ ***Réalisation***
Tamiser, (250) éventuellement, la quantité nécessaire de cellulose microcristalline et ajouter si nécessaire la silice colloïdale anhydre. Mélanger. Procéder au remplissage en volume ou en masse du nombre d'unités à préparer.

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans un mortier, pulvériser la quantité nécessaire de cellulose microcristalline.
2. Mesurer la poudre obtenue à l'éprouvette.
3. Choisir la taille des gélules.
4. Compléter si nécessaire avec la silice colloïdale anhydre.
5. Tamiser, reprendre au mortier.
6. Répartir en gélules par écoulement et arasage.

▹ ***Caractères***
Aspect : capsules de taille et de couleur variables, contenant une poudre blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau.

▹ ***Conservation***
En récipient bien fermé, à l'abri de l'humidité.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.
L'étiquette indique la composition qualitative et quantitative de chaque gélule.
L'étiquette indique en outre que la préparation ne convient pas aux enfants de moins de 6 ans en raison de sa forme galénique.
2007.

Glycérolé à l'oxyde de zinc

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour application cutanée, gels hydrophiles (0132). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Oxyde de zinc	33,00 g	Substance active	Ph. eur.
Glycérolé d'amidon	67,00 g	Excipient	Ph. fr

Teneur : 29,7 pour cent à 36,3 pour cent d'oxyde de zinc.

▹ ***Réalisation***
Tamiser l'oxyde de zinc (250). Dans un mortier, introduire une partie (un tiers environ) du glycérolé d'amidon et en tapisser les parois. Ajouter progressivement l'oxyde de zinc et mélanger jusqu'à obtention d'une masse homogène. Puis ajouter petit à petit la partie restante de glycérolé d'amidon. Mélanger. Conditionner en tube ou en pot.

▹ ***Mode opératoire***
1. Réaliser un glycérolé d'amidon bien souple suivant le mode opératoire indiqué sur la fiche suivante.
2. Dans un mortier d'un litre, déposer un peu de glycérolé tiède et ajouter un peu d'oxyde de zinc.
3. Homogénéiser et répéter l'opération jusqu'à épuisement de l'oxyde et du glycérolé.
4. Triturer longuement et soigneusement de façon à obtenir une préparation homogène.

▹ ***Caractères***

Aspect : gel translucide grisâtre, homogène, hygroscopique.

Solubilité : miscible à l'eau.

▹ ***Essai***

Homogénéité : étaler 0,2 g environ de glycérolé d'amidon entre deux lames de verre. Aucune particule n'est visible.

▹ ***Conservation***

En récipient étanche.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse. L'étiquette indique le ou les excipients à effet notoire présents figurant sur la liste en vigueur.

▹ ***Classe thérapeutique***

Usage dermatologique.
Classe ATC : D112AX (autres préparations dermatologiques).
2007.

Huile à l'essence de niaouli purifiée

▹ ***Formule du formulaire national***

- Essence de niaouli purifiée 2 g
- Huile d'olive 98 g

▹ ***Calculs***

l'huile d'olive a une densité de 0,913 à 0,915, on tiendra donc compte d'une densité de 0,914.

L'essence de niaouli a une densité de 0,908 à 0,924, on tiendra donc compte d'une densité moyenne de 0,916.

▹ ***Réalisation (formulaire national)***

Solubiliser l'essence dans l'huile.

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans un flacon bien sec, préalablement taré, peser l'huile d'olive.
2. Ajouter l'huile essentielle de niaouli en gouttes.
3. Mélanger jusqu'à parfaite homogénéité.

▹ ***Caractères***

Huile d'odeur caractéristique d'essence de niaouli.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

▹ ***Usage***

Antiseptique.

▹ ***Remarque***

L'huile d'olive peut être remplacée par de l'huile de maïs.

Huile camphrée

▹ ***Formule***

- Camphre naturel ou synthétique râpé 10 g
- Huile d'olive ou d'arachide 90 g

▹ ***Réalisation***
Introduire le camphre et l'huile dans un flacon. Agiter de temps en temps jusqu'à dissolution en chauffant éventuellement vers 60 °C. Filtrer.

▹ ***Mode opératoire***
1. Tarer un flacon du volume nécessaire.
2. Y peser l'huile.
3. Ajouter le camphre.
4. Porter le flacon au bain-marie jusqu'à dissolution.
5. Filtrer.

▹ ***Caractères***
Huile à odeur caractéristique de camphre.

▹ ***Conservation***
En récipient clos.

▹ ***Usage***
Externe en liniment révulsif et résolutif.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

Liniment calcaire

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour application cutanée, crèmes lipophiles (0132). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Solution d'hydroxyde de calcium	50,00 g	Agent neutralisant	Ph. fr.
Huile d'olive vierge	50,00 g	Adoucissant	Ph. eur.

▹ ***Réalisation***
Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 40 °C.

Dans un flacon de verre teinté de 125 mL servant à la fois à la préparation et au conditionnement du liniment calcaire, introduire l'huile d'olive vierge. Ajouter la solution d'hydroxyde de calcium et agiter énergiquement.

▹ ***Mode opératoire***
1. Tarer un flacon.
2. Peser l'huile d'olive.
3. Ajouter le soluté d'hydroxyde de calcium.
4. Agiter énergiquement.

▹ ***Caractères***
Aspect : liquide huileux jaunâtre, se séparant en deux phases au repos.

▹ ***Identification***
1. Après décantation, la phase aqueuse donne la réaction caractéristique du calcium (2.3.1).
2. Après décantation, la phase aqueuse bleuit le *papier tournesol rouge R.*

▹ Étiquetage
L'étiquette indique : « Agitez avant l'emploi ».

▹ Classe thérapeutique
Usage dermatologique : émollient et protecteur.
Classe ATC : D02AX (autres émollients et protecteurs).
2007.

Lotion à l'acétate basique de plomb pour usage vétérinaire

Synonyme : eau blanche.

▹ Formule
- Soluté d'acétate basique de plomb 2 g
- Eau potable 98 g

▹ Mode opératoire
Mélanger extemporanément.

▹ Caractères
Liquide d'aspect laiteux après agitation.

▹ Classe thérapeutique majeure
Antitraumatique, résolutif.
Régime de la liste II.

▹ Remarques
Agiter avant l'emploi.

▹ Étiquetage
Étiquette rouge portant la mention « Ne pas avaler » avec une contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites ».

Pâte à l'oxyde de zinc

Synonyme : pâte zincique de Lassar.

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour application cutanée, pâtes (0132). »

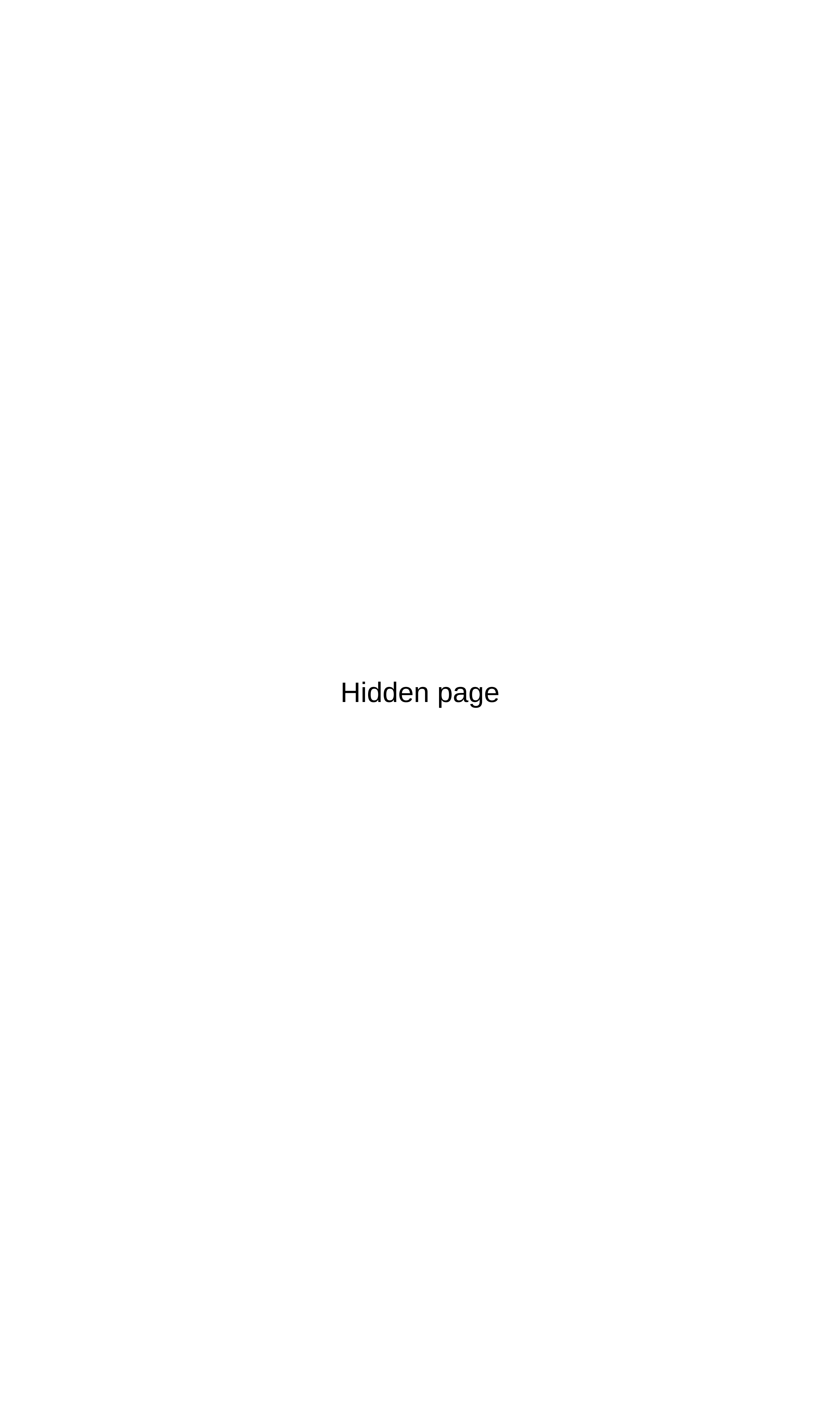
▹ Définition

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Zinc (oxyde de)	25,00 g	Substance active	Ph. eur.
Amidon de blé	25,00 g	Agent absorbant	Ph. eur.
Graisse de laine	25,00 g	Excipient	Ph. eur.
Vaseline blanche	25,00 g	Excipient	Ph. eur.

Teneur : 22,5 pour cent à 27,5 pour cent d'oxyde de zinc.

▹ Réalisation
Précautions : ne pas chauffer à une température supérieure à 30 °C.

Tamiser l'oxyde de zinc (125) et l'amidon de blé (125). Mélanger les poudres. Triturer avec la graisse de laine et la vaseline blanche, éventuellement chauffées à une température ne dépassant pas 30 °C, jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Laisser refroidir et conditionner en tube ou en pot.


Hidden page

▹ ***Mode opératoire***

1. Chauffer un mortier d'un litre à l'eau chaude.
2. Tapisser le fond du mortier avec une partie de vaseline.
3. Incorporer peu à peu l'acide salicylique finement pulvérisé et parfaitement homogénéisé.
4. Ajouter le reste de vaseline et homogénéiser.

▹ ***Caractères***

Aspect : pommade blanche, translucide.

▹ ***Essai***

Homogénéité : étalez 0,2 g environ de pommade à l'acide salicylique entre deux lames de verre. Aucune particule blanche cristalline n'est visible.

▹ ***Conservation***

En récipient étanche.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse. L'étiquette indique la teneur en acide salicylique.

▹ ***Classe thérapeutique***

Usage dermatologique : autres préparations dermatologiques.
Classe ATC : D11AF (préparations kératolytiques et verrucides).
2007.

Pommade à l'argent colloïdal

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour applications cutanées, pommades hydrophobes (0132). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Argent colloïdal pour usage externe (cutané)	15,00 g	Principe actif	Ph. eur.
Eau purifiée	15,00 g	Solvant	Ph. eur.
Graisse de laine	35,00 g	Excipient	Ph. eur.
Vaseline blanche	35,00 g	Excipient	Ph. eur.

Teneur : au minimum 10,0 pour cent *m/m* exprimé en argent colloïdal.

▹ ***Réalisation***

Précautions : ne pas chauffer au-delà de 30 °C. Utiliser des récipients en verre pour la préparation.

Introduire l'argent colloïdal par petites fractions sur l'eau sans triturer. Laisser reposer pendant cinq à dix minutes. Ajouter la graisse de laine et la vaseline blanche préalablement chauffées à une température ne dépassant pas 30 °C. Triturer jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Laisser refroidir ; conditionner de préférence en tube métallique vernis.

Pommade camphrée (10 % et 20 %)

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations semi-solides pour applications cutanées, pommades hydrophobes (0132). »

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	Quantité/unité	Fonction	Référentiel
Camphre racémique ou D-camphre (au choix)	10,00 g, 20,00 g	Substance active	Ph. eur.
Vaseline blanche	80,00 g, 70,00 g	Excipient	Ph. eur.
Cire d'abeille blanche	10,00 g	Excipient	Ph. eur.

Teneur : 9,0 % à 11,0 % *m/m* de camphre pour la pommade à 10 % ; 18,0 % à 22,0 % *m/m* de camphre pour la pommade à 20 %.

▹ ***Réalisation***

Précautions : ne pas chauffer au-delà de 60 °C.

Faire fondre la cire d'abeille blanche et la vaseline blanche dans une capsule au bain-marie à 60 °C. dissoudre le camphre pulvérisé dans le mélange fondu. Mélanger jusqu'à refroidissement.

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans une capsule tarée, déposer la cire et la vaseline.
2. Faire fondre au bain-marie sans dépasser 60 °C.
3. Ajouter le camphre pulvérisé.
4. Mélanger avec l'agitateur jusqu'à totale dissolution du camphre.
5. Continuer à mélanger jusqu'à ce que la masse soit refroidie.

▹ ***Caractères***

Aspect : pommade blanche, ferme, translucide, à forte odeur de camphre.

▹ ***Essai***

Homogénéité : étaler 0,2 g environ de pommade camphrée entre deux lames de verre. Aucune particule n'est visible.

▹ ***Conservation***

En récipient étanche.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, aucune substance vénéneuse. L'étiquette indique en outre que la préparation contient du camphre et que la pommade est interdite aux enfants de moins de 30 mois.

▹ ***Classe thérapeutique***

Usage dermatologique et action sur le système musculaire et squelettique.
Classe ATC : M02AX (autres produits topiques pour douleurs articulaires et musculaires).
2007.

▹ ***Usage***
Il est uniquement utilisé comme vomitif, pour évacuation digestive d'urgence chez un intoxiqué conscient ; délivré en doses unitaires de 20 g (15 mL), à diluer avec 250 mL d'eau tiède. Faire boire les 250 mL au malade en position assise. Si les vomissements ne se produisent pas au bout de quinze minutes, donner une seconde dose de 20 g.

Dangereux. Liste II. Exonération 40 g.

▹ ***Remarques***
Conserver en récipient bien fermé au frais. Sauf indications contraires du médecin prescripteur, le sirop d'ipéca est délivré en doses unitaires de 20 g.

Sirop d'ipécacuanha composé

Synonyme : sirop de Désessartz.

▹ ***Formule***

• Racines d'ipécacuanha	30 g
• Folioles de séné	100 g
• Serpolet	30 g
• Fleurs de coquelicot	125 g
• Sulfate de magnésium	100 g
• Vin blanc	750 g
• Eau distillée de fleur d'oranger	750 g
• Eau potable	3 000 g
• Sucre blanc	qs

▹ ***Réalisation***
Concasser les racines d'ipécacuanha et les faire macérer avec le séné dans le vin blanc pendant douze heures ; passer avec expression. Ajouter au résidu retenu sur le filtre le serpolet et les fleurs de coquelicot et verser l'eau bouillante ; laisser infuser pendant six heures et passer avec expression. Ajouter au liquide obtenu l'eau de fleur d'oranger et le sulfate de magnésium ; filtrer et réunir le mélange à la liqueur vineuse. Faire, avec le sucre, dans la proportion de 180 %, un sirop par simple solution à chaud. Filtrer.

▹ ***Caractères***
Sirop rouge foncé, d'odeur aromatique.

▹ ***Conservation***
Au frais et en récipient clos.

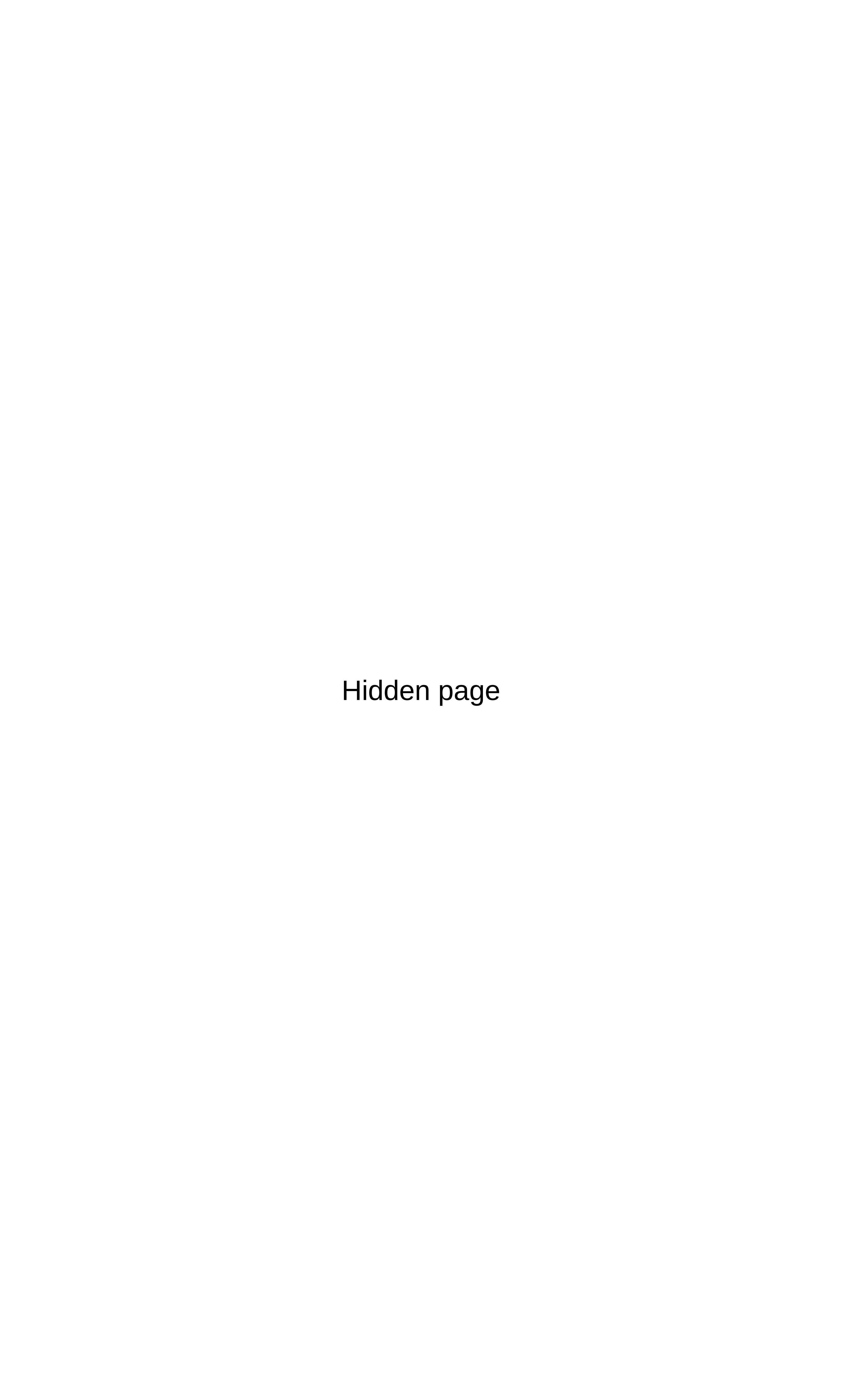
▹ ***Classe thérapeutique majeure***
Antitussif.
Régime du tableau C. Exonération 650 g.

▹ ***Posologie***
Adulte : 1 à 4 cuillerées à soupe par 24 heures.

Enfant : au-dessus de 30 mois : 2 à 6 cuillerées à café par 24 heures.

Au-dessous de 30 mois : à éviter. Ce sirop entre cependant dans la composition de sirops antiglaireux, pour enfant de moins de 30 mois.

▹ ***Remarques***
Il existe également un concentré pour sirop d'ipécacuanha composé. Pour préparer 1 000 parties de sirop d'ipécacuanha composé à partir du concentré, mélanger 100 parties de concentré et 900 parties de sirop simple.


Hidden page

▹ ***Réalisation***
Pulvériser le bromure de potassium et faire dissoudre par agitation.

Vingt grammes de sirop contiennent un gramme de bromure de potassium.

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans un flacon taré, peser le sirop simple.
2. Ajouter le bromure de potassium.
3. Faire dissoudre en chauffant légèrement au bain-marie si besoin.
4. Ajouter l'extrait pour sirop d'écorce d'orange amère.
5. Mélanger.

▹ ***Caractères***
Sirop jaune-brun, d'odeur aromatique d'orange amère, de saveur amère. D ≅ 1,32.

▹ ***Conservation***
Au frais et en récipient clos.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

▹ ***Classe thérapeutique majeure***
Sédatif nerveux.

▹ ***Posologie***
Adulte : 2 à 3 cuillerées à soupe par 24 heures.

Enfant : 1 cuillerée à café par 10 kg et par 24 heures.

Sirop de chloral

▹ ***Formule***

• Hydrate de chloral	5 g
• Eau potable	4,50 g
• Sirop simple	90 g
• Soluté alcoolique d'essence de menthe	0,50 g

▹ ***Réalisation***
Dissoudre l'hydrate de chloral dans l'eau, ajouter le soluté alcoolique d'essence de menthe, puis le sirop. Mélanger.

Vingt grammes de sirop contiennent un gramme de chloral.

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans le flacon taré, peser l'eau.
2. Ajouter l'hydrate de chloral.
3. Solubiliser.
4. Ajouter le sirop simple.
5. Mélanger.
6. Compter en gouttes le soluté alcoolique d'essence de menthe.
7. Mélanger.

▹ ***Caractères***
Sirop incolore, d'odeur de menthe caractéristique, de saveur de menthe devenant âcre et brûlante. D = 1,30.

▹ ***Conservation***
Au frais, en récipient plein et clos.

▹ Étiquetage
Étiquette blanche avec une contre-étiquette rouge orangé portant la mention « Respecter les doses prescrites » si la quantité délivrée est supérieure à 240 g, étiquette blanche dans le cas contraire.

Nota : la préparation et la délivrance du sirop de chloral sont aujourd'hui réservées aux pharmacies intérieures des établissements de santé.

▹ Classe thérapeutique majeure
Sédatif et hypnotique.
Régime de la liste II. Exonération : 240 g.

▹ Posologie
Adulte : 1 cuillerée à soupe par prise, 3 cuillerées à soupe par 24 heures.

Sirop de chlorhydrate de morphine

▹ Formule

• Chlorhydrate de morphine	0,05 g
• Eau potable	0,95 g
• Sirop simple	99,00 g

▹ Réalisation
Dissoudre le chlorhydrate de morphine dans l'eau et mélanger le soluté avec le sirop.

Vingt grammes de sirop contiennent un centigramme de chlorhydrate de morphine.

▹ Mode opératoire
1. Dans un flacon taré, peser l'eau.
2. Dans l'eau, solubiliser le chlorhydrate de morphine.
3. Ajouter le sirop simple.
4. Mélanger.

▹ Caractères
Sirop sensiblement incolore, inodore, de saveur très légèrement amère. D ≅ 1,32.

▹ Conservation
Au frais et en récipient clos.

▹ Étiquetage
Étiquette blanche avec une contre-étiquette rouge portant en noir la mention « Respecter les doses prescrites » si la quantité délivrée est supérieure à 50 g ; dans le cas contraire, une simple étiquette blanche.

▹ Classe thérapeutique majeure
Sédatif et analgésique.
Dangereux. Liste II. Exonération : 50 g.

▹ Posologie
Adulte : 1 à 3 cuillerées à soupe par 24 heures.

Enfant : à éviter.

Sirop de codéine

▹ Formule

• Codéine	0,20 g
• Alcool à 60°	4,80 g
• Sirop simple	95,00 g

▹ ***Réalisation***
Faire dissoudre la codéine dans l'alcool ; ajouter le soluté au sirop simple et mélanger avec soin.

Vingt grammes de sirop contiennent 0,04 g de codéine.

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans un flacon taré, peser l'alcool.
2. Dans l'alcool, solubiliser la codéine.
3. Ajouter le sirop simple.
4. Mélanger.

▹ ***Caractères***
Sirop sensiblement incolore, inodore, de saveur amère. D ≅ 1,30.

▹ ***Conservation***
Au frais et en récipient clos.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche avec une contre-étiquette rouge portant en noir la mention « Respecter les doses prescrites » si la quantité délivrée est supérieure à 250 g ; dans le cas contraire, une simple étiquette blanche.

▹ ***Classe thérapeutique majeure***
Antitussif.
Dangereux. Liste II. Exonération : 250 g

▹ ***Posologie***
Adulte : 1 cuillerée à café par prise. Quatre cuillerées à café par 24 heures.

Enfant à partir de 8 ans : 1 à 2 cuillerées à café par 24 heures.

Au-dessous de 30 mois : à éviter.

Sirop de fleur d'oranger

▹ ***Formule***

• Eau distillée de fleur d'oranger	100 g
• Sucre blanc	180 g

▹ ***Réalisation***
Dissoudre le sucre à froid dans l'eau distillée de fleur d'oranger. Filtrer.

▹ ***Mode opératoire***
1. Dans une capsule préalablement tarée, peser l'eau de fleur d'oranger.
2. Ajouter le sucre.
3. Mélanger.
4. Faire dissoudre totalement en tiédissant éventuellement le sirop.
5. Quand le sucre est totalement solubilisé, filtrer sur gaze humide dans le flacon.
6. Compléter éventuellement avec de l'eau de fleur d'oranger.
7. Mélanger.

▹ ***Caractères***
Sirop incolore, d'odeur et de saveur caractéristiques de fleur d'oranger.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

▹ ***Classe thérapeutique majeure***
Sédatif léger et aromatisant.

Sirop de polygala

▹ ***Formule***

- Racine de polygala 10 g
- Eau potable 150 g
- Sucre blanc qs

▹ ***Réalisation***

Verser l'eau bouillante sur les racines contusées. Après six heures d'infusion en vase clos, passer avec expression à travers une toile ; laisser reposer et décanter la solution surnageante. Ajouter 180 g de sucre pour 100 g de solution. Porter rapidement à l'ébullition et filtrer.

▹ ***Caractères***

Sirop jaune rosé, d'odeur et de saveur faibles.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche, cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.

▹ ***Classe thérapeutique majeure***

Expectorant.

▹ ***Posologie***

Adulte : 3 cuillerées à soupe par 24 heures.

Sirop placebo à usage thérapeutique

La préparation satisfait à la monographie de *La Pharmacopée européenne* : « Préparations liquides pour usage oral, sirops (0672). » La monographie ne concerne pas les placebos utilisés dans les essais cliniques.

▹ ***Définition***

Formule			
Composant	**Quantité/unité**	**Fonction**	**Référentiel**
Sirop simple	790 mL	Édulcorant	Ph. fr.
Arôme alimentaire autorisé	10 mL	Aromatisant	Directive européenne en vigueur
Méthyle (parahydroxybenzoate de) sodique*	1,00 g	Conservateur	Ph. eur.
Propyle (parahydroxybenzoate de) sodique*	0,50 g	Conservateur	Ph. eur.
Eau purifiée	qs 1 000 mL	Solvant	Ph. eur.

* Si utilisation de sirop simple sans conservateur.

▹ ***Réalisation***

Dans un récipient de contenance adaptée, dissoudre, si nécessaire, le parahydroxybenzoate de méthyle sodique et le parahydroxybenzoate de propyle sodique dans une partie de l'eau purifiée. Dans un récipient de contenance adaptée, verser le sirop simple, ajouter sous agitation la solution des parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle sodiques (si nécessaire) et l'arôme. Compléter au volume avec le reste de l'eau purifiée. Homogénéiser.

▹ ***Réalisation***
Réduire le sulfate de quinine en poudre fine et mélanger avec l'excipient. Répartir à température convenable dans des moules appropriés.

Nota : le formulaire national laisse le libre choix de l'excipient ; on peut donc utiliser indifféremment : le beurre de cacao, le Witepsol®, le Suppocire® ou le Suppane. Pour les calculs, le facteur de déplacement du sulfate de quinine est de 0,68 (l'utilisation d'un facteur de déplacement moyen de 0,50 est généralement tolérée).

▹ ***Mode opératoire***

Première possibilité
Choisir l'excipient, puis :
1. dans le mortier d'un demi-litre, mélanger le sulfate de quinine réduit en poudre fine avec la moitié de l'excipient ;
2. triturer jusqu'à consistance de pommade ;
3. d'autre part, faire fondre, au bain-marie, le reste de l'excipient ;
4. incorporer le contenu du mortier à l'excipient fondu ;
5. homogénéiser en réchauffant si nécessaire ;
6. couler à bonne température dans des moules appropriés.

Seconde possibilité
Choisir l'excipient, puis :
1. faire fondre, au bain-marie, la totalité de l'excipient ;
2. dans le mortier d'un demi-litre, mélanger le sulfate de quinine réduit en poudre fine avec l'excipient fondu en incorporant celui-ci petit à petit ;
3. lorsque la masse est homogène, transvaser dans une capsule ;
4. homogénéiser en réchauffant si nécessaire ;
5. couler à consistance crémeuse dans des moules appropriés.

▹ ***Caractères***
Suppositoires blanchâtres de saveur amère, sans odeur particulière.

▹ ***Étiquetage***
Étiquette blanche avec une contre-étiquette rouge orangé portant la mention « Respecter les doses prescrites », le sulfate de quinine, liste I, n'est jamais exonéré.

▹ ***Usage***
Fébrifuge.

▹ ***Posologie***
Adulte : 1 suppositoire par prise. Quatre suppositoires par 24 heures.

Enfant : 30 mois à 15 ans : 0,02 g à 0,04 g par kg et par 24 heures.
0 à 30 mois : 0,04 g par kg.

▹ ***Remarques***
Des suppositoires de sulfate de quinine peuvent également être préparés à des doses de quelques centigrammes jusqu'à 0,50 g.

CHAPITRE 4

Composants des préparations

Excipients

Excipients pour émulsions

Nom	Synonymes ou composition	Caractères	Point de fusion	Usages	Concentration moyenne
Acetulan™	Lanacet ou lanoline acétylée	Masse jaune onctueuse d'odeur caractéristique	35 °C	Protecteur, surgraissant, dans les crèmes, laits, huiles, etc.	1 à 5 %
Acide stéarique	Stéarine	Paillettes blanches, onctueuses au toucher, à faible odeur de suif	70 °C	Émulsifiant L/H avec un alcalin	15 % environ
Agar-agar	Gélose	Petits rubans minces, blanchâtres et translucides ; gonfle dans l'eau froide, partiellement soluble dans l'eau chaude		Épaississant, stabilisant dans les émulsions L/H. Peut servir d'excipient à ovules	1,5 % environ
Alcool céto-stéarique	Lanette O, alcool céto-stéarylique	Masse ou paillettes blanches cireuses	48 à 52 °C	Facteur de consistance, peut absorber jusqu'à quatre fois sa masse d'eau	2 à 12 %
Alcool cétylique	Ethal, alcool palmitique, alcool hexadécyclique, hexadécanol	Paillettes blanches, cireuses, onctueuses au toucher	55 °C	Gélifiant non émulsif, non ionique, opacifiant, hydrophobe. Utilisé comme facteur de consistance dans la phase grasse des émulsions	2 à 10 %
Alcool stéarylique		Paillettes blanches solubles dans les huiles et l'alcool à chaud	58 °C	Gélifiant non ionique pour émulsions L/H et surtout H/L	0,50 à 5 %

Nom	Synonymes ou composition	Caractères	Point de fusion	Usages	Concentration moyenne
Carnauba cire	Cire végétale obtenue à partir du *Copernicia cericifera*	Paillettes jaunes insolubles dans l'eau	80 °C	Gélifiant, épaississant, employé dans les préparations dont on désire augmenter la consistance Base de nombreux sticks à lèvres	1 à 20 %
Cérésine	Cire fossile, ozokérite	Masse cireuse, blanc jaunâtre, soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau		Dans les crèmes H/L	5 à 10 %
Cétaline	Émulsion prête à l'emploi contenant une base autoémulsionnable	Excipient pâteux, blanc crème, odeur faible, se présentant sous forme d'une crème épaisse		Permet d'absorber des liquides aqueux et alcooliques ainsi que des produits liposolubles. D'un fort pouvoir mouillant, la cétaline facilite la résorption cutanée des principes actifs	5 à 10 %
Cétasal	Stéarate de propylène glycol autoémulsionnant	Masse cireuse jaunâtre, inodore	33 à 36 °C	Émulsionnant pour émulsion H/L	5 à 10 %
Cétine	*Voir* « Blanc de baleine »				
Cétiol A	Oléate d'oléine, Loxiol K	Liquide limpide soluble dans les solvants organiques, insoluble dans l'eau		Surgraissant, solvant des substances liposolubles	2 à 8 %
Cétiol HE	Esters d'acides gras et de polyols	Liquide limpide soluble dans les huiles et dans l'eau		Dispersant des huiles essentielles	2 à 8 %
Cétiol V	Oléate de décyle, acide oléique décylester	Liquide limpide insoluble dans l'eau et soluble dans les huiles		Émulsionnant pour émulsions L/H ou H/L	2 à 15 %
Cétomacrogol	Emulgine 1000, Eumulgine, Eumulgade, Brijs	Masse cireuse soluble dans l'eau et les solvants organiques	50 à 55 °C	Tensioactif non ionique, autoémulsifiant pour émulsions L/H	2 à 10 %

Nom	Synonymes ou composition	Caractères	Point de fusion	Usages	Concentration moyenne
Cholestérol	Cholestérine	Cristaux blancs solubles dans les huiles et les corps gras		Favorise les émulsions H/L ; permet de rendre la vaseline hydrophile	0,50 à 3 %
Cire auto émulsive PVB	Lanette N ou SX, Alcool cétostéarylique AE	Paillettes blanches insolubles dans l'eau, inodores et insipides	55 °C	Autoémulsifiant anionique pour émulsions L/H	5 à 20 %
Cire de lanette N	*Voir* « Cire autoémulsionnante PVB »				
Cire de sipol	Sipol 16, Sinnowax AO, Lanette AO	Écailles blanches, solubles dans l'eau	54 °C	Émulsifiant et gélifiant hydrodispersible	2 à 10 %
Comperlan KD	Alkanolamide, diéthanolamine de coprah	Liquide visqueux, huileux, jaune pâle, soluble à chaud dans l'eau		Tensioactif non ionique. Épaississant, faiblement moussant, effet lavant. Utilisé dans les shampooings et bains moussants	1 à 5 %
Cosbiol	*Voir* « Squalane »				
Cutina MD	Mono- et diglycérides palmitiques et stéariques, Monostéarate de glycéryle, Geleol®, Tegin M	Masse cireuse blanche légèrement jaunâtre, d'une faible odeur caractéristique	53 à 57 °C	Facteur de consistance et de résorption cutanée des crèmes ; leur donne un aspect satiné. Bon stabilisant des émulsions L/H ou H/L	3 à 8 %
Diméthicone	Diméthylpolysiloxane, huile de silicone	Liquide incolore, inodore, plus ou moins visqueux ; insoluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone		Utilisée pour son pouvoir hydrofuge dans les crèmes de protection pour les mains, les pommades grasses, les laits corporels, etc.	1 à 5 %
Emulgade A	Alcool cétastéarylique + polyglycolate d'alcool gras	Granulés blancs d'aspect cireux	50 à 55 °C	Cire autoémulsionnante dans le sens H/L. Tensioactif non ionique	2 à 10 %

Nom	Synonymes ou composition	Caractères	Point de fusion	Usages	Concentration moyenne
Labrafil 1944	Huile de noyaux interestérifiée Softigen 767	Liquide limpide jaune clair, odeur et saveur oléique, dispersible dans l'eau, soluble dans les huiles		Émulsionnant, diffusant, pénétrant, stabilisateur d'émulsion. Il peut être utilisé par voie interne, orale, rectale et vaginale	2 à 20 %
Labrafil M 2125®	Huile de maïs interestérifiée	Liquide limpide jaune clair dispersible dans l'eau, soluble dans les huiles		Émulsionnant, diffusant, pénétrant, stabilisateur d'émulsion	2 à 20 %
Lanette E	Cétylstéarylsulfate de sodium	Granulés ou paillettes blanches	5 à 20 °C	Émulsif stable, neutre, donne des crèmes L/H très stables	1 %
Lanette O	*Voir* « Alcool cétostéarylique »		48 à 52 °C	Facteur de consistance, donne de la consistance aux émulsions et aux crèmes anhydres	2 à 12 %
Lanoline	Graisse de laine	Masse jaune, épaisse, insoluble dans l'eau	40 °C	Stabilise les émulsions H/L. Excipient pénétrant, émollient. Peut absorber par trituration jusqu'à deux fois son poids d'eau	
Lanoline hydrogénée	*Voir* « Hydrolau », « Hydeps », « Lanocire »				
Lanoline soluble	Lanoline polyoseyéthyelée, Aqualose, solulau. Lanoline POE. Sébase, Stellanox A30, Atlas g1780	Solide jaune mou soluble dans l'eau	40 °C	Solubilisant (cholestérol, substances diverses), gélifiant, émollient, lubrifiant, surgraissant	1 à 5 %
Méthylcellulose	MC, Celacol, Cellogel, Tylose®, Viscontrant	Poudre blanche, neutre non ionique ; hydrophile, gonfle dans l'eau froide. Insoluble dans l'eau chaude et les solvants organiques		Donne des suspensions neutres, stables, pour préparer des gels non gras. Stabilise les émulsions en augmentant la viscosité de la phase aqueuse	2 à 5 %

Nom	Synonymes ou composition	Caractères	Point de fusion	Usages	Concentration moyenne
Stédiet	Monostéorate de diéthylène glycol. Tefose® 70. Stéarate de glycol	Masse blanc jaunâtre, d'aspect cireux	45 °C	Autoémulsionnable, insoluble dans l'eau. Il donne à chaud une émulsion gélifiée que l'on stabilise généralement avec un émulsifiant	5 à 20 %

Tab. 6. **Excipients pour émulsions.**

Excipients à pommade spécialisés

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
Aquabase®	Avène	L/H	Crème non grasse, fluide, rapidement absorbée, bon pouvoir hydratant, bonne tolérance cutanée	Alcool cétostéarylique éthoxylé, monostéarate de glycérine, huile de vaseline, eau distillée	Acide salicylique 5 %, érythromycine base 4 %, $CuSO_4$ 5 %, peroxyde de benzoyle 10 %, etc.
Atopil base®	Ethnodex	L/H	Excipient pour peau sèche et dermatites atopiques, hydrophyle, non occlusif	Alcool cétostéarylique, cétylstéarate de Na, acide palmitostéarylique, glycérine, etc.	Acide lactique 1 %, acide salicylique 2 %, goudrons 5 %, corticoïdes 5 %, vit. A acide 1 %, ZnO 10 %, ichtammol 2 %, antibiotiques sels 5 %, bases 3 %, antifongiques 1 %, ammonium quaternaire 1 %, peroxyde de benzoyle 5 %
Atopil gras®	Ethnodex	L/H	Composition plus grasse que la précédente, contient 10 % d'urée	Mêmes propriétés que pour la précédente	*Idem*
Azeol gel®	Phytoprevent	Gel neutre		Gel neutre polyvalent, excipient pour préparations magistrales	

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
Biobase®	Bioderma	L/H	Acide stéarique, alcool cétylique, allantoïne, cire d'abeille, eau distillée, esters de sorbitan, glycosaminoglycanes, huile d'avocat, de germe de blé, de vaseline, propiline, stéarate de glycérol, vitamines A, E, F	Crème non occlusive, non grasse, lavable, hydratante, hydrodispersible	Acides ascorbique 0,2 %, benzoïque 4 %, borique 5 %, lactique 10 %, rétinoïque 0,1 %, salicylique 45 %, tartrique 3 %, acétazolamide 10 %, alcoolats 30 %, amidon 30 %, etc.
Capibase®	CSP ICO	Solution hydroalcoolique	Alcool éthylique 48 %, propylène glycol, eau distillée	Capibase® a été spécifiquement conçu et formulé pour la réalisation de préparations dermatologiques à visée capillaire	Minoxidil, les vitamines, les acides aminés soufrés, etc.
Cérat inaltérable	La Roche-Posay	H/L	Silicate d'aluminium 2 g, oxyde de titane 2 g, cire blanche 23 g, huile de vaseline 73 g	Pommade regraissante, dermophile anhydre. Sans conservateur	Corticoïdes pommades, acide salicylique 1 à 15 %, résorcine 1 à 10 %, coaltar 1 à 30 %
Cétaline®	Gattefosse	L/H	Stéarate de glycol auto émulsionnant	Excipient acide (pH 6,5) pâteux, blanc, très pénétrant	NaCl, ZnO, ZnSO4, vert de méthyle, etc. eau 10 %, alcool 10 % et de nombreux principes actifs huileux ou liposolubles incompatibles avec les acides forts, les alcalino-terreux, les oxydes métalliques
Cobase®	Bioderma®	L/H	Aqua, sodium laureth sulfate, lauryl glucoside, salicylic acid, sodium lauroyl OAT aminoacids, sodium hydroxyde, glycol stéarate, dimethicone copolyol, hydrogenated	Excipients pour préparations magistrales. La texture crème permet de laisser la préparation en contact prolongé avec le cuir chevelu et/ou les zones à traiter	Coaltar

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
			talloweth-60 myristyl glycol, PEG-150 distearate, polysorbate 20, C12-15 alkyl lactate, acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer, PVP/dimethylaminoethyl methacrylate copolymer, polyquaternium-10, C12-15 alcohols		
Codexial® cérat de Galien souple	France Spirig	H/L	Eau, paraffine liquide, cire blanche, borax	Excipient émollient, hydratant et couvrant. Haute tolérance, sans conservateur, sans parfum	Préparation magistrale de corticoïde
Codexial® cold cream neutre	France Spirig	H/L	Huile de paraffine, palmitate de cétyle, essence de rose, cire blanche, glycérine	Excipient pour préparations magistrales, émollient, hydratant et couvrant. Sans conservateur, sans parfum	Préparation magistrale de corticoïde
Codexial® glycérolé d'amidon	France Spirig	Gel hydrophile	Glycérine, eau purifiée, amidon de riz, phosphate d'hydroxypropyl amidon	Glycérolé d'amidon pour préparations magistrales. Émollient. Sans parfum, sans conservateur, haute tolérance	Préparation magistrale
Cold cream	Avène Pierre Fabre	H/L	Eau thermale d'Avène, blanc de baleine, cire d'abeille, huile de paraffine	Excipient gras pour peaux sèches, sensibles, ichtyosiques	Non connues
Cold cream Bioderma	Bioderma	H/L	cire d'abeille, vaseline, glycérine, silicone, palmitate de cétyle, phénoxyéthanol, acide benzoïque, acide déhydroacétique, excipient qsp 100 %	Soin des peaux déshydratées, peaux intolérantes, peaux fragilisées. Protection contre les agressions externes tels vent, froid, chauffage	Non connues

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
					iode, lanoline, métronidazole, $AgNO_3$, ZnO, paraffine, résorcine, $ZnSO_4$, talc, vaseline, vert de méthyle
Diprobase® crème	Schering-Plough	L/H	Vaseline blanche 15 g, alcool cétostéarylique 7,2 g, huile de vaseline 6 g, cétomacrogol 1000 2,25 g, phosphate monosodique hydraté 0,30 g, chlorocrésol 0,10 g, acide phosphorique 0,002 g, eau qsp 100 g	Crème excipient émolliente, neutre	ZnO 5 à 20 %, eau 30 à 50 %, alcool à 95° 5 à 16 %, acide rétinoïque 0,1 %, acide salicylique 20 %, vitamine A 1 %, $CuSO_4$ 3 %, $ZnSO_4$ 4 %, ichtammol 5 %, NaCl 5 %, urée 10 %, soufre 12 %
Diprobase® pommade	Schering-Plough	Pommade anhydre	Vaseline blanche 95 g, huile de vaseline 5 g	Protecteur cutané occlusif, lipophile	Acide rétinoïque 0,1 %, acide salicylique 20 %, vitamine A 1 %, $CuSO_4$ 1 %, $ZnSO_4$ 1 %, ZnO 20 %, ichtammol 10 %, coaltar 5 %
Eczebio® Calm	Phytobiolab	L/H	Carthame des teinturiers, nigelle de Damas, alliaire officinale, borac, palmitate de cétyle, acide sorbique	Cérat végétal à base d'huiles riches en oméga-6	Non connues
Exzebio® Cérat végétal	Phytobiolab	H/L	Eau purifiée, huiles de carthame des teinturiers, de nigelle de Damas, de caroote, de tournesol, de germe de blé, tocophérol naturel, borax, palmitate de cétyle, HE de rose de Damas, acide sorbique	À base d'huiles végétales riches en oméga-3 et oméga-6. Soin hydratant, surgraissant et apaisant. Lutte contre le dessèchement cutané. Sans parfum, sans conservateur	Non connues

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
Extrane® **base neutre crème**	Merck Médication familiale		Huiles végétales, qsp 100 %	Base neutre, excipient pour préparations magistrales, crème. Texture fluide et non grasse, pénètre rapidement. Laisse la peau douce et satinée	Préparations magistrales permettant l'incorporation d'huiles essentielles biologiques à 1 % pour le visage et 3 % pour le corps
Extrane® base neutre massage	Merck Médication familiale		Huiles végétales, qsp 100 %	Base neutre, excipient pour préparations magistrales, massages	Préparations magistrales permettant l'incorporation d'huiles essentielles biologiques. Massages
Florina Carbopol®	Pharmaplante	Gel aqueux	Carbopol® 2 %, eau, agent neutralisant, conservateur	Gel neutre non gras, translucide, absorbant jusqu'à 50 % de sa masse d'extraits hydroglycoliques	Extraits hydroglycoliques
Gel bioactif harpagophytum	Phytoprevent	Gel aqueux	Harpagophytum, excipient gel	Gel à l'harpagophytum, excipient pour préparations magistrales	Extraits hydroglycoliques
Hydrocérine® SL	Johnson et Johnson Consumer France		Vaseline cholestérinée, triglycérides oxyéthylénés, cérésine, huile minérale	Excipient lipophile anhydre, occlusif, sans lanoline, permettant de réaliser des pommades grasses anhydres et des émulsions H/L contenant jusqu'à 50 % d'eau	L'Hydrocérine® est compatible avec la majorité des PA utilisés en dermatologie ; elle est miscible avec tous les corps gras et PA liposolubles. Elle est incompatible avec les tensioactifs hydrophiles
Ictyane®	Ducray	L/H	Petrolatum 8 %, glycérine 15 %, monostéarate de glycérol, polyéthylène glycol, acide stéarique	Protège et évite la déshydratation. Parfois utilisé comme excipient	Acide lactique 1,5 %, salicylique 1,5 %, allantoïne 2 %, cérat anhydre 50 %, cérat de Galien 20 à 30 %, chlorhexidine 20 %, métronidazole 2,5 %, ZnO 10 %, Urée 10 %

Nom	Laboratoire	Type d'émulsion	Composition	Propriétés	Compatibilités % maxi
Locabase®	Pierre Fabre		Polyoxyéthylène-glycol, butylhydroxytoluène, alcool éthylique à 95°	Excipient alcoolique anhydre, hydrosoluble, lavable	Dithranol, érythromycine base, trétinoïne, acide salicylique, hydroquinone, certains corticoïdes, vitamine A acide
Néribase® crème	Schering	L/H	Stéarate de polyoxyéthylèneglycol, alcool stéarylique, huile de vaseline épaisse, vaseline blanche, tétracémate disodique, polymère carboxyvinylique, hydroxyde de sodium, nipagine, nipasol, eau 68 %	Crème excipient pour préparations magistrales. Émolliente, soluble, contient 68 % d'eau. Sans parfum	Alcool à 40° 95 %, tétracycline chl. 3 %, résorcine 3 %, ZnO 20 %, soufre 10 %, urée 10 %, diflucortinolone, eau 40 %. Incompatible avec l'acide salicylique, ichtammol, goudrons
Néribase® gras	Schering	Excipient gras anhydre	Huile de vaseline 35 %, vaseline 45 %, cérésine 15 %, huile de ricin hydrogénée 3 %	Excipient lipophile occlusif gras pour préparations magistrales, protecteur, émollient	Acide salicylique 5 %, ichtammol 10 %, résorcine 3 %, ZnO 20 %, soufre 10 %, tétracycline chte 3 %, coaltar (avec 5 % de tween 80) 5 %
Néribase® pommade	Schering	H/L	Vaseline 35 %, cire blanche 4 %, huile de vaseline 24 %, mélange d'esters aliphatiques d'acide gras 7 %, eau 30 %	Pommade excipient pour préparations magistrales. Contient 30 % d'eau, peu gras. Sans parfum	Acide salicylique 5 %, ichtammol 5 %, coaltar 5 %, alcool à 40°, tétracycline chl., ZnO 20 %, soufre 10 %, $ZnSO_4$, urée, diflucortinolone → diflucortolone

Désignation	Densité
Chlorhydrique acide solution	1,049
Chloroforme	1,475
Chromique acide	2,8
Cire	0,96
Citrique acide	1,553
Cognac	0,934
Cuivre sulfate	2,28
Digitale teinture	0,89
Eau de chaux	1
Eau de fleur d'oranger	1
Eau de laurier-cerise	1
Eau de menthe	1
Eau de rose	1
Eau de vie camphrée	0,912
Eau d'hamamélis	1
Eau oxygénée 110 vol.	1,45
Eaux et la plupart des solutions aqueuses	1
Élixir parégorique	0,915
Éther	0,713 à 0,715
Ethyl chlorure	0,92
Eucalyptol	0,924
Extrait fluide d'aubépine	0,943
Extrait fluide de boldo	0,865
Extrait fluide de bourdaine	0,965
Extrait fluide de cascara	0,934
Extrait fluide de coca	0,934
Extrait fluide de cola	0,915
Extrait fluide de grindélia	0,877
Extrait fluide de passiflore	0,915
Extrait fluide de quinquina	0,995

Désignation	Densité
Huile essentielle de menthe	0,901 à 0,917
Huile essentielle de niaouli	0,908 à 0,924
Huile essentielle de romarin	0,893 à 0,920
Huile essentielle de rose	0,830 à 0,870
Huile essentielle de térébenthine	0,860 à 0, 870
Huile essentielle de thym	0,904 à 0,955
Huile essentielle d'eucalyptus	0,906 à 0,925
Huile essentielle d'orange	0,842 à 0,850
Huiles essentielles diverses	0,88
Iode	4,95
Labrafil®	0,9
Lactique acide	1,23
Lactique acide officinal	1,2
Lactose	1,525
Lanoline anhydre	0,884 à 0,892
Lauryl sulfate d'ammonium	0,88
Lessive de soude	1,35
Magnésium chlorure	2,32
Mercure	13,595
Méthyle salicylate	1,18
Nitrique acide dilué	1,383 à 1,395
Nitrique acide pur	1,52
PEG 1540	1,15
PEG 300 et 400	1,125
PEG 4000	1,204
Phénol aqueux	1,058
Phosphorique acide	1,7
Phosphorique acide solution diluée	1,342
Polysorbate 20	1,07
Polysorbate 60	1,09

Correspondance des préparations à base de plantes (non officiel)

Plantes	Extraits secs	Poudre de plantes sèches Extraits secs	Extraits fluides	Extraits mous	Teintures mères homéo-pathiques	Teintures allo-pathiques	Macérat glycériné
Aigremoine	1 g	7	7	1,2	70	35	2800
Ail	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Alchémille	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Ananas	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Angélique	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Artichaut	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Aubépine	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Aunée	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Badiane	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Bardane	1 g	5,5	5,5	1,2	55	27,5	2200
Boldo	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Bouillon-blanc	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Bouleau	1 g	8	8	1,2	80	40	3200
Bourdaine	1 g	7	7	1,2	70	35	2800
Bruyère	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Busserole	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Casse	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Cassis	1 g	6	6	1,2	60	30	2400
Chardon-Marie	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Coriandre	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Droséra	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Éleuthérocoque	1 g	14	14	1,2	140	70	5600
Eschscholtzia	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Eucalyptus	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Fenouil	1 g	4	4	1,2	40	20	1600

Plantes	Extraits secs	Poudre de plantes sèches Extraits secs	Extraits fluides	Extraits mous	Teintures mères homéo-pathiques	Teintures allo-pathiques	Macérat glycériné
Fenugrec	1 g	6	6	1,2	60	30	2400
Fraisier	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Frêne	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Fucus	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Fumeterre	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Gattilier	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Gentiane	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Gingembre	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Ginkgo biloba	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Ginseng	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Grande consoude	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Grémil	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Hamamélis	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Harpagophytum	1 g	3	3	1,2	30	15	1200
Houblon	1 g	6,7	6,7	1,2	67	33,5	2680
Kola	1 g	8	8	1,2	80	40	3200
Lespédéza	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Lotier	1 g	6	6	1,2	60	30	2400
Luzerne	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Marronnier d'Inde	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Matricaire	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Mélilot	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Menthe	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Millepertuis	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Myrtille	1 g	12.5	12.5	1,2	125	62.5	5000

Plantes	Extraits secs	Poudre de plantes sèches Extraits secs	Extraits fluides	Extraits mous	Teintures mères homéo-pathiques	Teintures allo-pathiques	Macérat glycériné
Oignon	1 g	12,5	12,5	1,2	125	62,5	5000
Olivier	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Orthosiphon	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Ortie blanche	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Passiflore	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Pensée sauvage	1 g	5,3	5,3	1,2	53	26,5	2120
Petit houx	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Petite pervenche	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Piloselle	1 g	15	15	1,2	150	75	6000
Pissenlit	1 g	5,5	5,5	1,2	55	27,5	2200
Plantain	1 g	6	6	1,2	60	30	2400
Prêle	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Radis noir	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Réglisse	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Reine-des-prés	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Romarin	1 g	8	8	1,2	80	40	3200
Sauge	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Saule	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Tamarin	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Tilleul bractées	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Tilleul aubier	1 g	10	10	1,2	100	50	4000
Valériane	1 g	4	4	1,2	40	20	1600
Vergerette du Canada	1 g	5	5	1,2	50	25	2000
Vigne rouge	1 g	7	7	1,2	35	70	2800

Tab. 10 **Correspondance des préparations à base de plantes.**

Remboursement des préparations magistrales

Principe général : le Code de la santé publique définit la préparation magistrale comme un médicament devant être préparé extemporanément en pharmacie selon une prescription destinée à un malade déterminé.

Depuis l'arrêt du Conseil d'État du 15 avril 1996 annulant le décret n° 89-496 du 12 juillet 1989 ainsi que l'arrêté du 12 décembre 1989, le remboursement des médicaments officinaux et préparations magistrales n'est plus subordonné à leur inscription sur une liste restrictive.

Le décret fixant les nouvelles règles de remboursement des préparations magistrales et officinales a été publié au *Journal officiel* du 1er décembre 2006. Ce décret n° 2006-1498 du 29 novembre 2006 fixe le nouveau cadre de la prise en charge de ces préparations. Il modifie en particulier l'article R. 161-1 du Code de la sécurité sociale (CSS).

Préparations magistrales contenant des substances ayant fait l'objet d'interdictions

Loi Talon

▸ Article R. 5132-40 du CSP (décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004)

Est interdite, l'incorporation dans une même préparation des substances vénéneuses figurant sur la liste de classement annexée au décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004 (annexe 51-1) et appartenant à des groupes différents :

- groupe 1 : diurétiques ;
- groupe 2 : psychotropes ;
- groupe 3 : anorexigènes ;
- groupe 4 : dérivés thyroïdiens.

Seules restent commercialisées les substances inscrites dans les groupes 1 et 2.

▸ Article R. 5132-41 du CSP (décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004)

Ces dispositions s'appliquent aux sels et esters de ces substances et aux compositions qui en renferment.

▸ Article R. 5132-8 du CSP (décret n° 2004-802 du 29 juillet 2004)

Une spécialité pharmaceutique relevant de la réglementation des substances vénéneuses ne peut faire l'objet d'un déconditionnement par le pharmacien d'officine en vue de son incorporation dans une préparation magistrale.

Cette interdiction n'est pas applicable aux spécialités destinées à être appliquées sur la peau.

Préparations à base de germandrée petit-chêne

▸ Arrêté du 12 mai 1992 (*JO* du 23 mai 1992)

L'exécution et la délivrance de ces préparations sont interdites à compter de la date de publication de l'arrêté.

Préparations à base d'anorexigènes

▸ Arrêté du 10 mai 1995 (*JO* du 16 mai 1995) et arrêté du 25 octobre 1995 (*JO* du 31 octobre 1995)

Sont interdites l'exécution et la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations à base des principes actifs dont la liste figure dans les deux arrêtés mentionnés.

Préparations à base de L-tryptophane

▸ Décret n° 95-594 du 6 mai 1995 (*JO* du 07 mai 1995)

La mise sur le marché, la distribution à titre gratuit ou onéreux pour la consommation humaine du L-tryptophane et des produits contenant du L-tryptophane ajouté sont interdites. En conséquence, l'incorporation du L-tryptophane dans les préparations magistrales est interdite.

Préparations à base de Stephania tetrandra et Aristolochia fangchi

**▸ Décret n° 98-397 du 20 mai 1998 (*JO* du 23 mai 1998)
modifié par décret n° 2003-1048 du 03 novembre 2003
(*JO* du 05 novembre 2003)**

Il est interdit de détenir en vue de la vente, de mettre en vente, de vendre, de distribuer à titre gratuit les plantes énumérées ci-dessous, ainsi que les extraits de ces plantes et les produits en contenant, lorsqu'ils sont destinés à l'alimentation humaine :

1. plantes de la famille des Aristolochiaceae ;
2. autres plantes contenant des acides aristolochiques et des aristolactames ;
3. autres plantes présentant un risque de confusion avec les précédentes.

Préparations à partir de souches homéopathiques d'origine humaine

▸ Arrêté du 28 octobre 1998 (*JO* du 05 novembre 1998)

L'exécution et la délivrance de préparations à partir de ces souches homéopathiques sont interdites.

Préparations à base de phénolphtaléine

▸ Décision du 24 août 1999 (*JO* du 1er septembre 1999)

La fabrication et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant de la phénolphtaléine sont interdites à compter de la date de publication de la présente décision.

Préparations à base d'éthers de glycol

▸ Décision du 24 août 1999 (*JO* du 1er septembre 1999)

La fabrication et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières contenant des éthers de glycol sont interdites à compter de la publication de la présente décision.

Préparations à base de produits d'origine bovine, ovin ou caprine

▸ Décision du 20 septembre 2000 (*JO* du 27 septembre 2000)

L'exécution et la délivrance de préparations magistrales ou autres préparations, y compris homéopathiques, à base de produits d'origine bovine, ovine ou caprine, à l'exception des excipients répondant aux exigences d'une monographie de la Pharmacopée, sont interdites à compter de la publication de la première décision.

Préparations à base de plantes de la famille des Aristolochiaceae, d'autres plantes notamment mutong ou fangji

▸ Décision du 29 janvier 2001 (*JO* du 04 février 2001)

La préparation, la prescription, la délivrance et l'administration de préparations magistrales, hospitalières, officinales, y compris de préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la douzième dilution centésimale hahnemanienne, et

Préparations à base d'éphédrine et de l'éphédra ou Ma Huang

▸ Décision du 8 octobre 2003 (*JO* du 22 octobre 2003)

L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemanienne, contenant de l'éphédrine et de l'éphédra ou Ma Huang ainsi que la prescription, la délivrance et l'administration à l'homme de la plante éphédra ou Ma Huang sont interdites.

Préparations à base de tiratricol (acide triiodothyroacétique)

▸ Décision du 8 octobre 2003 (*JO* du 22 octobre 2003)

L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures ou égales à la cinquième dilution centésimale hahnemanienne, contenant du tiratricol (acide triiodothyroacétique) sont interdites.

Préparations à base de poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes ou des dérivés d'hormones thyroïdiennes

▸ Décision du 17 mai 2006 (*JO* du 13 juin 2006)

L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique, y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la deuxième dilution centésimale hahnemanienne, contenant de la poudre de thyroïde, des extraits de thyroïde, des hormones thyroïdiennes sont interdites à compter de la date de publication de la présente décision.

Préparation à base de rimonabant

▸ Décicion du 2 mai 2007 (JO du 13 mai 2007)

L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la cinquième dilution décimale hahnemannienne, contenant du rimonabant, sont interdites à compter de la date de publication de la présente décision.

Préparation à base de sibutramine

▸ Décision du 20 juillet 2007 (JO du 4 août 2007)

L'importation, la préparation, la prescription et la délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique y compris les préparations homéopathiques à des dilutions inférieures à la troisième dilution centésimale hahnemannienne, contenant de la sibutramine, sont interdites à compter de la date de publication de la présente décision.

Badiane de Chine

▸ JO n° 238 du 13 octobre 2007 page 16936 texte n° 39

Décision du 27 septembre 2007 abrogeant la décision du 23 novembre 2001 portant suspension de la mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques chez l'homme de badiane de chine (ou anis étoilé, Illicium verum) sous forme de plante pour tisane (vrac, sachet-dose) et sous forme de poudre mise en forme pharmaceutique destinée à la voie orale.

Liste des excipients à effet notoire

SUBSTANCE	NUMERO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Acide borique et sels		Orale, parentérale	Voie orale : si la dose administrée > 3 mg/kg/jour. Voie parentérale : si la teneur dans le médicament > 100 µg/100 mL	Contre indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide benzoïque et benzoate	E 210 à E 213	Topique, parentérale	Pas de dose seuil	Voie topique : peut causer de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses. Voie parentérale : peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau né
Alcool benzylique		Parentérale	Pas de dose seuil	Contre indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide sorbique et sels	E 200 à E 203	Topique	Pas de dose seuil	Peut provoquer un urticaire de contact
Amidon de blé		Systémique	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé. Peut provoquer des intolérances chez les personnes souffrant de maladies cœliaques
Aspartam	E 951	Systémique	Pas de dose seuil	Source de phénylalanine. Contre indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie

SUBSTANCE	NUMERO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Bronopol		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique	Source de formaldéhyde. Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées
Butylhydroxyanisole	E 320	Topique	Pas de dose seuil	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses
Butylhydroxytoluène	E 321	Topique	Pas de dose seuil	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses
Chlorure de benzalkonium		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Risque d'irritation, d'eczéma de contact et de bronchospasme. Voie ophtalmique : risque d'altération des lentilles de contact
Composés organomercuriels		Toutes les voies	Pas de dose seuil	Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact. Voie topique : risque d'irritation de la peau. Voie ophtalmique : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques

SUBSTANCE	NUMERO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Phénylalanine		Systémique	Pas de dose seuil	Contre indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Potassium		Systémique	Pas de dose seuil	En tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium. Risque d'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal ou en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémiants. Peut provoquer une douleur au point d'injection ou une phlébite
Propylèneglycol + sels + esters		Topique, parentérale	Pas de dose seuil	Peut provoquer un eczéma de contact.
Saccharose		Orale	Pas de dose seuil	Source de glucose et de fructose. – Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. – Si la quantité de saccharose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière
Sodium		Systémique	Pas de dose seuil pour les formes pédiatriques. A partir de 200 mg de sodium/jour pour les formes destinées à l'adulte	En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict

SUBSTANCE	NUMERO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Sorbitol		Systémique	Pas de dose seuil	Métabolisé en fructose. – Contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. – Voie orale : si > 1 g de sorbitol/prise ou > 3 g de sorbitol/24 heures : peut provoquer des troubles digestifs et diarrhée
Sucre inverti		Systémique	Pas de dose seuil	Source de glucose et de fructose. – Voie orale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose ou d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose. – Voie parentérale : contre indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. – Si quantité de sucre inverti dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière
Sulfites (métabisulfites)	E 220 à E 228	Toutes les voies	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes
Tartrazine et colorants azoïques	E 102, E 110, E 122, E 123, E 124, E 151	Toutes les voies	Pas de dose seuil	Peut provoquer des réactions allergiques
Xylitol		Orale	Si quantité de xylitol > 1 g/prise ou > 3 g/24 heures	Peut provoquer des troubes digestifs et diarrhée

Ordonnances

Académie de Nantes, session 2007, sujet 70218.

1. **Préparation magistrale n° 1 : gélules à la formule**
   - Acide acétylsalicylique 400 mg
   - Caféine } ââ 0,05 g
   - Belladone poudre }
   - Métoclopramide 10 mg
   - Excipient qsp une gélule n° 30

   Une gélule matin, midi et soir si migraine.

2. **Préparation magistrale n° 2 : pommade à la formule**
   - Camphre 2,40 g
   - Amyléine chlorhydrate 0,20 g
   - Menthol 1,00 g
   - Méthyl salicylate 6,40 g
   - Eau distillée d'hamamélis
   - Huile de noyaux } ââ qsp 90,00 g
   - Lanoline }
   - Vaseline }

3. **Préparation officinale**

   Soluté iodo-ioduré à 1 % 50 g

Académies du groupement-est, session 2007, sujet 19

Docteur Frédéric Mistral
32, boulevard du Vent
69000 Lyon
04 25 68 98 77
Médecine générale

Le (date de l'examen)

Mlle Alizée Blizzard
37 ans

1. **Première préparation magistrale : solution pour inhalation**
   - Teinture de benjoin 5 g
   - Teinture d'eucalyptus 15 g
   - Huile essentielle de pin LXI gouttes
   - Menthol 400 cg
   - Alcool à 90 % v/v qsp 125 g

   Une inhalation matin et soir pendant dix jours.

2. **Deuxième préparation magistrale : gélules**
   - Paracétamol 250 mg
   - Méthylmorphine 0,10 g
   - Poudre titrée au 1/10e de carmin qsp 0,01 g
   - Excipient qsp 1 gélule n° 20

   Une gélule matin et soir pendant dix jours.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche portant le nom et l'adresse du pharmacien, le nom de la forme, le numéro d'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi plus contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites » car le métoclopramide n'est jamais exonéré.

Les BPPO recommandent d'indiquer la date de fabrication, le nom du patient et la mention « Conservation limitée à la durée de la prescription ».

▹ ***Délivrance et renouvellement***

Délivrance sur prescription médicale en règle.

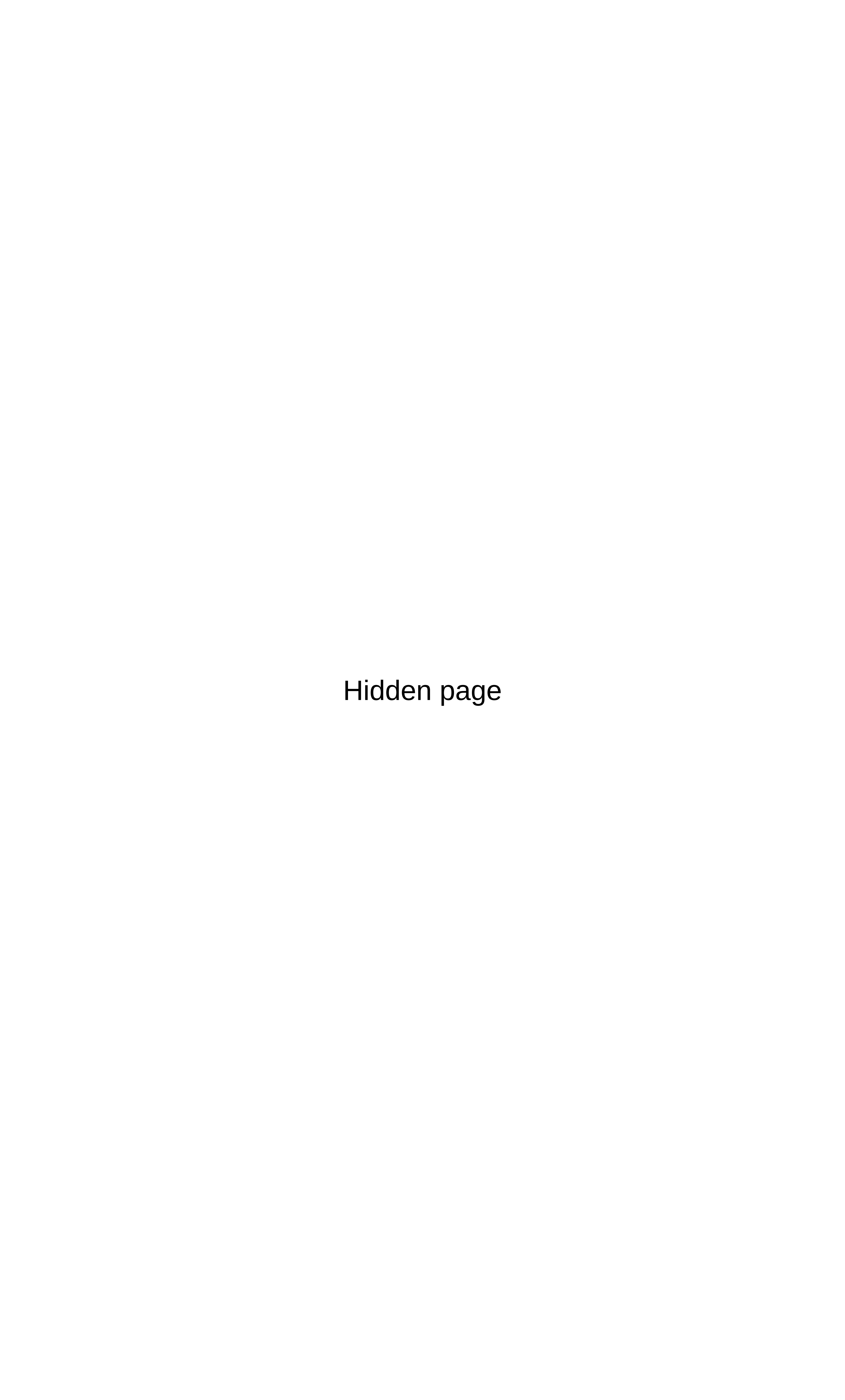
Renouvellement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

▹ ***Usage***

Antimigraineux.

▹ ***Étude des composants***

- *Acide acétylsalicylique :* aspirine, acide acétoxy-2 benzoïque. $C_9H_8O_4$. Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, inodores, de saveur acide. Peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool. Point de fusion : 141 à 144 °C. Incompatible avec l'amidopyrine, l'antipyrine, le carbonate monosodique, la gomme arabique et l'hexamine. C'est un antipyrétique, analgésique, anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire. L'aspirine est utilisée dans le traitement des douleurs de type migraine, dysménorrhées, rage de dents mais aussi dans les rhumatismes chroniques inflammatoires. Enfin, on l'utilise en prévention de récidive d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Doses maximales : 2 g/prise et 6 g/24 heures.
- *Caféine :* triméthylxanthine, méthyl-théobromine, théine, guaranine. $C_8H_{10}N_4O_2$, H_2O = 212,2. Poudre cristalline blanche de saveur amère. Substance alcaloïdique du groupe des purines, contenue dans le thé, le café, le maté, le kola, le guarana. Soluble dans 80 parties d'eau à 5°, 50 parties d'eau à 20°, 2 parties à 100°, 100 parties d'alcool à 90 % v/v. Les solutions aqueuses de salicylates et de benzoates alcalins augmentent considérablement sa solubilité dans l'eau. Cardiotonique et diurétique, elle augmente l'énergie des systoles cardiaques et produit à doses non toxiques une vasoconstriction périphérique d'où résulte une hypertension artérielle et une augmentation de la diurèse ; celle-ci est également favorisée par l'action de la caféine sur l'épithélium des tubes urinifères. La caféine produit une excitation cérébrale fugace. À hautes doses, elle excite le pouvoir excito-moteur de la moelle à la façon de la strychnine. Contrairement aux idées reçues, ce n'est pas un aliment d'épargne car elle augmente, au contraire, les dépenses de l'organisme en éléments nutritifs. Elle ne s'accumule pas dans l'organisme car elle est rapidement éliminée par l'urine et la bile. Doses maximales : 0,50 g/prise et 1,50 g/24 heures.
- *Belladone poudre :* poudre vert foncé obtenue par pulvérisation des feuilles sèches d'*Atropa belladonna* L. Solanacées. Liste I. Doses maximales : 0,25 g/prise et 0,50 g/heure. Parasympathicolytique, la belladone est un sédatif du système nerveux préconisé dans l'asthme et les toux spasmodiques.
- *Métoclopramide (chlorhydrate de) :* poudre cristalline ou cristaux blancs ou sensiblement blancs, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans le chlorure de méthylène, pratiquement insolubles dans l'éther. Antiémétique qui agit par le canal du tronc cérébral sur l'estomac, l'antre pylorique et le duodénum. Il détermine un accroissement simultané du péristaltisme et du calibre des voies digestives. Liste II. Les doses maximales pour l'adulte et la voie orale sont de 0,03 g/prise et 0,06 g/24 heures.
- *Silice colloïdale hydratée :* poudre amorphe, légère, fine, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau et dans les acides minéraux à l'exception



▹ Formule définitive

• Teinture de benjoin	5,00 g	
• Teinture d'eucalyptus	15,00 g	
• Huile essentielle de pin	1,11 g	ou LXI gouttes
• Menthol	4,00 g	
• Alcool à 90 % v/v	103,49 g	
Total :	125,00 g	

▹ Mode opératoire

1. Dans un flacon taré, peser 100 g d'alcool à 90 % v/v.
2. Y dissoudre le menthol.
3. Ajouter l'huile essentielle et les teintures.
4. Homogénéiser parfaitement.
5. Filtrer si besoin sur un filtre préalablement imbibé d'alcool à 90 % v/v et compléter à 125 g avec le reste de l'alcool.
6. Homogénéiser.

▹ Étiquetage

Étiquette blanche portant le nom et l'adresse du pharmacien, le nom de la forme, le numéro d'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi car cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse.
Les BPPO recommandent d'indiquer la date de fabrication, le nom du patient et la mention « Conservation limitée à la durée de la prescription ».

▹ Délivrance et renouvellement

Délivrance et renouvellement libres.

▹ Usage

Antiseptique des voies respiratoires supérieures. À éviter chez l'enfant de moins de 12 ans (*cf.* Balsofumine®).

▹ Étude des composants

- *Teinture de benjoin :* 1 g = LVIII gouttes. Préparer par macération de benjoin (*Styrax tonkinensis* L., famille des Styracacées) dans l'alcool à 80°. C'est un liquide rouge brun, à odeur de benjoin, précipitant en un magma résineux par addition d'eau. Aromatique, balsamique et pectoral.
- *Teinture d'eucalyptus :* préparée au 1/5 par lixiviation de feuilles dans l'alcool à 80 % v/v. C'est un liquide brun verdâtre, d'odeur prononcée caractéristique, de saveur légèrement brûlante et amère, donnant un précipité jaune verdâtre par addition d'un, quatre ou neuf volumes d'eau avec un liquide surnageant jaune. 1 g = LVIII gouttes. Antiseptique des voies respiratoires.
- *Huile essentielle de pin :* 1 g = LV gouttes. Il existe trois huiles essentielles de pin : l'huile essentielle de pin de montagne, obtenue par entraînement à la vapeur d'eau à partir de feuilles et rameaux frais de Pinus mugo Turra, l'huile essentielle de pin sylvestre obtenue par entraînement à la vapeur d'eau des feuilles et des rameaux frais de Pinus silvestris L. (ces deux HE figurent à *La Pharmacopée* européenne) et l'huile essentielle de sapin de Sibérie obtenue à partir des aiguilles de sapin de Sibérie « dit Pin de Sibérie » (*Abies sibirica* Ledeb) qui figure à *La Pharmacopée française*. En l'absence de précision de la part des auteurs du sujet, c'est l'huile essentielle figurant à *La Pharmacopée française* qui a été retenue. Liquide incolore ou jaune pâle, d'odeur agréable caractéristique. Utilisée comme balsamique et antiseptique dans les affections ORL.
- *Menthol racémique :* synonymes : camphre de menthe ou méthyl-1-isopropyl-4-cyclohexanol-3. $C_{10}H_{20}O$. Poudre cristalline, libre ou agglomérée ou cristaux prismatiques ou acidulés, incolores, brillants, d'odeur forte caractéristique,

▹ ***Calculs***

Désignation	Masse	Densité	Volume
Teinture de belladone	2,00 g	0,89	2,25 mL
Oxyde de magnésium	5,00 g	1	5,00 mL
Kaolin	5,00 g	1	5,00 mL
Gomme arabique	7,00 g	1	7,00 mL
Eau de fleur d'oranger	40,00 g	1	40,00 mL
Sirop simple	86,79 g	1,32	65,75 mL

Le volume total des cinq premiers composants est de 59,25 mL. Le volume de sirop simple nécessaire sera de 65,75 mL. La masse de sirop simple sera de 86,79 g arrondis à 87 g. La masse totale de la suspension sera de 146 g environ.

▹ ***Formule définitive***

• Teinture de belladone	2,00 g
• Oxyde de magnésium	5,00 g
• Kaolin	5,00 g
• Gomme arabique	7,00 g
• Eau de fleur d'oranger	40,00 g
• Sirop simple	87,00 g
Masse totale	146,00 g

▹ ***Mode opératoire***

1. Dans un mortier de forme haute, mélanger soigneusement la gomme arabique, le kaolin et l'oxyde de magnésium.
2. Dans le flacon taré et éventuellement jaugé, peser 10 g d'eau de fleur d'oranger et 30 g de sirop simple, mélanger.
3. Verser ce mélange en une seule fois sur les poudres, triturer rapidement et énergiquement jusqu'à disparition des grumeaux.
4. Ajouter la teinture de belladone, mélanger.
5. Éclaircir avec le reste de l'eau de fleur d'oranger et transvaser dans le flacon.
6. Compléter à 146 g soit 125 mL avec le reste de sirop simple ; mélanger.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche portant le nom et l'adresse du pharmacien, le nom de la forme, le numéro d'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi car cette préparation ne contient aucune substance vénéneuse, plus une contre-étiquette « Agiter avant l'emploi ».

Les BPPO recommandent d'indiquer la date de fabrication, le nom du patient et la mention « Conservation limitée à la durée de la prescription ».

▹ ***Délivrance et renouvellement***

Délivrance et renouvellement libres.

▹ ***Usage***

Cette suspension antiacide contient un antispasmodique.

▹ ***Étude des composants***

- *Teinture de belladone :* préparée par lixiviation au 1/10e des feuilles de belladone (*Atropa Belladonna* L. famille des Solanacées) par l'alcool à 70 % v/v. C'est un liquide brun-verdâtre se troublant par addition de son volume d'eau. 1 g = LVII gouttes. Liste II. Doses maximales : 2,50 g/prise et 5 g/24 heures. On l'utilise comme sédatif du spasme des muscles lisses dans l'asthme, la coqueluche, etc.
- *Magnésium (oxyde de) léger :* poudre amorphe, fine, blanche, inodore, pratiquement insoluble dans l'eau à laquelle elle confère une réaction alcaline à la phénolphtaléine. L'oxyde de magnésium léger se dissout dans les acides dilués en donnant tout au plus une légère effervescence. Volume apparent : 15 g d'oxyde de magnésium léger occupent un volume apparent avant tassement d'au minimum 100 mL. C'est un neutralisateur de l'acidité gastrique, un absorbant des gaz des fermentations digestives et un laxatif.
- *Kaolin lourd :* synonymes : silicate d'alumine hydraté naturel, bol blanc, argile blanche. C'est une poudre fine blanche ou blanc jaunâtre, grasse au toucher, de saveur légèrement astringente ; délayée dans de l'eau, elle dégage une odeur argileuse. Protecteur de la muqueuse gastro-intestinale et absorbant des gaz, on l'utilise dans les gastrites, les diarrhées, etc.
- *Eau distillée de fleur d'oranger :* hydrolat de fleur d'oranger, eau de naphé. Préparée par distillation de fleurs fraîches de bigaradier (*Citrus aurantium* L. var. *amara* Link. famille des Rutacées-Aurantiacées) récemment cueillies. Un kilo de fleurs permet d'obtenir un litre d'eau. Elle est utilisée comme aromatique et antispasmodique à la doses de 20 g/jour ; c'est également un calmant léger utilisé chez l'enfant avec une cuillère à café. Il existe également une eau aromatisée de fleur d'oranger obtenue par mise en solution d'arôme dans de l'eau purifiée suivie d'une décantation et d'une filtration.
- *Gomme arabique :* la gomme arabique est l'exsudation gommeuse, durcie à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'*Acacia senegalensis* Delile ou *Acacia Verek* Villd (Mimosacées) et d'autres espèces d'acacia d'origine africaine. La gomme arabique est inodore, insipide et adhère à la langue. Elle est presque complètement, mais très lentement, soluble dans deux fois sa masse d'eau et ne laisse qu'un résidu minime de particules végétales. Le liquide obtenu (mucilage) est incolore ou jaunâtre, dense, visqueux, adhésif, translucide. Elle est pratiquement insoluble dans l'alcool et dans l'éther. Elle est utilisée comme substance auxiliaire dans certaines préparations (juleps) ou pour lier des composants solides (pilules, granules, tablettes, etc.). Adoucissant très utilisé en poudres, sirops, mucilages, pâtes officinales.
- *Sirop simple :* préparé en dissolvant 650 g de saccharose dans qs d'eau purifiée pour obtenir 1 000 g de sirop. Liquide limpide, incolore ou presque incolore, d'odeur très faible, de goût très sucré, miscible à l'eau et à l'alcool à 70 % v/v. Masse volumique de 1 310 à 1 330 kg/m^3.

2. *Préparation magistrale n° 2 : gélules*

▹ ***Remarques***

- Le métoclopramide est inscrit en liste I (arrêté du 25 avril 2007 publié au *JO* du 15 mai 2007) et n'est jamais exonéré.
- Cette préparation ne contient que des poudres blanches. Pour vérifier son homogénéité, on ajoutera 0,05 g de traceur coloré comme le carmin.
- L'excipient étant laissé à l'appréciation du candidat, on pourra utiliser du lactose, de la Lévilite® ou du Tixosil® ou toute autre poudre inerte.

▹ ***Calculs***

Métoclopramide	0,03 g × 30 = 0,90 g
Bicarbonate de sodium	0,15 g × 30 = 4,50 g
Carmin	0,05 g
Excipient	qsp 30 gélules

▹ ***Mode opératoire***

1. Peser les composants.
2. Dans un mortier, déposer le métoclopramide, ajouter le carmin et homogénéiser.
3. Ajouter le bicarbonate de sodium et homogénéiser.
4. Mesurer le volume de poudre obtenu à l'éprouvette et déterminer la taille des gélules.
5. Compléter si besoin avec un excipient.
6. Reprendre au mortier.
7. Tamiser, reprendre au mortier et répartir en 30 gélules par écoulement et arasage.
8. Fermer les gélules, les essuyer et conditionner.

▹ ***Étiquetage***

Étiquette blanche portant le nom et l'adresse du pharmacien, le nom de la forme, le numéro d'ordonnancier, la posologie et le mode d'emploi plus contre-étiquette rouge « Respecter les doses prescrites » car le métoclopramide n'est pas exonéré.

Les BPPO recommandent d'indiquer la date de fabrication, le nom du patient et la mention « Conservation limitée à la durée de la prescription ».

▹ ***Délivrance et renouvellement***

Délivrance sur prescription médicale en règle.

Renouvellement interdit sauf mention expresse du prescripteur.

▹ ***Usage***

Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de la dopamine. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques. Il est préconisé dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements, y compris les nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

Le bicarbonate de sodium est un antiacide qui, au contact de l'acide chlorhydrique de l'estomac, réagit en dégageant du gaz carbonique ayant des propriétés antispasmodiques.

▹ ***Étude des composants***

- *Métoclopramide :* poudre fine, blanche ou sensiblement blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, assez soluble ou peu soluble dans l'éthanol à 96 %, peu soluble dans le chlorure de méthylène. Antiémétique qui agit par le canal du tronc cérébral sur l'estomac, l'antre pylorique et le duodénum. Il détermine un accroissement simultané du péristaltisme et du calibre des voies digestives. Liste I. Les doses maximales pour l'adulte et la voie orale sont de 0,03 g/prise et de 0,06 g/24 heures
- *Bicarbonat de sodium :* carbonate monosodique, carbonate acide de sodium, hydrogénocarbonate de sodium, sel digestif de Vichy. $NaHCO_3$. C'est une poudre cristalline blanche, inodore, de saveur salée et alcaline. Soluble dans 12 parties d'eau froide, 6 parties d'eau à 60 °C, insoluble dans l'alcool. Il est utilisé comme agent alcalinisant dans le traitement des acidoses métaboliques d'origines diverses. À petites doses (< à 2 g/prise), c'est un stimulant de la sécrétion chlorhydrique ; à doses plus élevées, c'est un antiacide prescrit pour neutraliser la sécrétion gastrique. En usage externe, on l'emploie en gargarismes et collutoires pour fluidifier les sécrétions des muqueuses enflammées et en lotions et bains pour dégraisser la peau. Il favorise le bourgeonnement des plaies.

▹ Classe thérapeutique
Usage dermatologique : émollient et protecteur.
Classe ATC : D02AB (produits à base de zinc).
2007.

▹ Étude des composants

- *Zinc (oxyde de) :* poudre lisse, amorphe, légère, blanche ou blanc jaunâtre, inodore, pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'alcool. L'oxyde de zinc se dissout dans les acides minéraux dilués. Il n'est pas décomposable par la chaleur. Sédatif des centres nerveux et antispasmodique (pilules de Méglin). Isolant, absorbant, sédatif et antiseptique dans le traitement des dermatoses (poudres, pommades, etc.).
- *Amidon de blé :* poudre blanche, très fine, inodore et insipide, qui crisse sous la pression des doigts. L'amidon de blé est pratiquement insoluble dans l'eau froide et dans l'alcool. Topique émollient utilisé sous forme de glycérés, pommade ou pâte contre les inflammations ou irritations cutanées.
- *Lanoline :* graisse de laine ; on l'obtient à partir du suint de la laine des moutons. Elle se présente sous la forme d'une matière jaune citron, d'odeur particulière. Insoluble dans l'eau, la lanoline pour absorber jusqu'à deux fois sa masse de ce liquide. C'est un mélange très complexe d'acides gras et d'alcools libres estérifiés. D 0,942. Elle sert d'excipient pour les pommades et les pâtes auxquelles on veut incorporer de l'eau.
- *Vaseline :* pétroléine, graisse de pétrole ou minérale. Masse pâteuse, blanchâtre, translucide en couches minces, insipide et inodore. Insoluble dans l'eau et la glycérine, peu soluble dans l'alcool. Ce n'est pas un corps gras mais un mélange d'hydrocarbures. D 0,875. Elle est neutre, inaltérable à l'air, inattaquable par les acides et les bases. Elle n'absorbe pas l'eau et ne franchit pas la barrière cutanée. Comme elle n'est absorbée ni par la peau ni par les muqueuses, elle est employée dans les pommades d'action superficielle. Elle est comédogène.

4. *Diagnose de l'amidon de blé*

   Caractères organoleptiques : poudre blanche très fine, insipide, inodore, craquant entre les doigts.

   Solubilités : insoluble dans l'eau froide, insoluble dans l'alcool, partiellement soluble dans l'eau à 80 °C en formant un empois par refroidissement.

   Réaction d'identification : dans un verre de montre, disperser 0,1 g d'amidon dans XX gouttes d'eau. L'addition d'une goutte de solution d'iode 0,1 N (ou Lugol) produit une coloration bleue.

Vue

C'est le principal organe sollicité. Il est évident que si nous avons bien photographié les substances à distinguer et que nous en connaissons parfaitement la description, cela suffira dans 80 % des cas pour les reconnaître. Ce pourcentage est encore plus important avec les dispositifs médicaux qui ne seront identifiés qu'à la vue.

Pour aborder les reconnaissances, nous allons tout d'abord regarder les produits. Cette observation doit commencer dès l'approche de la table de reconnaissances, ce qui permet d'avoir une vue d'ensemble des substances et doit déjà permettre de nommer la plupart des produits. Cette observation sera complétée par deux autres, l'une plus précise et l'autre plus méthodique, de la substance. Nous avons donc trois niveaux d'observation :

- l'observation d'ensemble ;
- l'observation précise ;
- l'observation méthodique.

Observation d'ensemble

Elle doit permettre de déterminer les parties de plante, leur couleur, leur aspect général. Pour les poudres, ce seront essentiellement la couleur et l'aspect général (amorphe, cotonneux, cristallisé) qui seront retenus. Pour les dispositifs médicaux, il s'agit de savoir à quel type de matériel nous avons affaire (sondes, aiguilles, masques, etc.).

Observation précise

Après la première observation, nous allons soit confirmer notre première impression, soit chercher de nouveaux éléments de reconnaissances si l'observation d'ensemble n'a pas permis d'identification ou de supposition.

Dans cette observation de précision, il s'agit de rechercher des points de détail qui ne pourront remettre en doute nos suppositions.

- Pour les plantes, nous intéresserons à la forme des feuilles, à l'aspect des tiges, des nervures, des racines (par exemple, si elles sont ourlées comme pour l'harpagophytum, de deux couleurs comme pour la réglisse, etc.).
- Pour les liquides, s'ils sont mobiles, translucides, etc.
- Pour les poudres, nous étudierons la forme des cristaux, leur efflorescence ou leur déliquescence, etc.
- Pour les dispositifs médicaux, nous vérifierons la présence ou non de ballonnet sur les sondes (la couleur des embases des aiguilles doit normalement suffire pour les reconnaître).

Observation méthodique

Nous appelons « observation méthodique » l'observation menée lorsque l'on fait des essais avec les substances. Cette partie est tout à fait primordiale car, dans 80 % des cas normalement, vous aurez pu reconnaître la substance. Ce type d'observation concerne surtout les poudres et les liquides. Il convient donc de bien maîtriser les diverses réactions des substances dans l'eau, à la flamme ou sur le papier.

Un liquide peut, par exemple, faire une tâche grasse sur le papier, le mouiller ou l'altérer. La miscibilité des liquides dans l'eau ou les réactions dans l'eau (par exemple, les solutions de merbromine et d'éosine) sont aussi des signes.

Pour les poudres, on regardera leur taux de solubilité dans l'eau, leurs réactions à la flamme.

Si la vue n'a pas permis de déterminer avec précision la nature de la substance, nous ferons appel au toucher.

Toucher

Bien souvent, nous pouvons déterminer la nature de la substance à reconnaître en fonction du toucher et trouver ainsi confirmation à notre première observation.

Les liquides peuvent avoir un contact gras (pour les huiles), collant (pour les sirops), aqueux (pour les eaux florales).

Les poudres peuvent avoir un contact doux et gras (le talc), humide (pour le sulfate de sodium), « crisser » sous l'appui du doigt (amidon).

Les plantes peuvent être piquantes, friables (menthe et verveine), à cassure nette (busserole, eucalyptus).

Pour une confirmation appuyée de notre diagnostic, nous pourrons avoir recours à l'odorat.

Odorat

Beaucoup de produits sont, et même ne sont reconnaissables que par leur odeur (huiles essentielles, eau florale, par exemple). Notre mémoire olfactive étant grande, il nous est possible de mémoriser ces différentes odeurs tout en sachant, évidemment, à quelle substance elles se rapportent. Toutefois, il ne faut pas se jeter sur le premier produit venu et le respirer à pleins poumons, car un produit très fort ou irritant pourrait alors nuire à la reconnaissance des autres produits. De plus, pour capter l'épanouissement complet d'un parfum ou d'une odeur, nous devons utiliser un papier, l'imbiber de la substance, le sentir ou en déposer une goutte sur le revers de la main en laissant s'évaporer l'odeur de départ souvent modifiée par la présence importante d'autres substances, alcool ou autre.

Nous vous conseillons, pour cette partie, de mémoriser les odeurs en les comparant à des odeurs ou parfums de la vie courante. Par exemple, la teinture d'arnica possède une légère odeur de « pruneau ou de fruit », etc.

L'odorat étant un des sens le plus subjectifs, les indications précisées dans ce livre peuvent être soumises à caution. Dans ce cas, il conviendra d'utiliser vos propres moyens de comparaison. Vous pourrez les inscrire dans les colonnes des tableaux prévues à cet effet à la fin de chaque partie.

Et *seulement* quand toutes les autres méthodes n'auront pas suffi ainsi que les essais possibles à l'eau, à la flamme ou autres, nous aurons recours au goût.

Goût

Bien évidemment, il faut toujours éviter de goûter les substances car une substance ayant un mauvais goût pourrait nuire énormément à la reconnaissance des autres produits. C'est pourquoi il faut utiliser cette méthode en dernier recours, pour une confirmation indispensable et lorsque l'on sait que la substance testée n'altérera pas nos sensations suivantes.

Pour cette pratique qui ne peut en aucun cas être systématique, très peu de substance doit être goûtée. Nous citerons, parmi celles qui peuvent justifier cette identification par le goût, le sirop de codéine qui peut être confondu avec le sirop simple, l'urée avec

le chlorure de sodium, le glucose avec le lactose et, éventuellement, quelques autres comme la glycérine uniquement pour confirmation.

Si, après toutes ces recherches, vous ne pouvez toujours pas déterminer la nature de la substance ou si vous hésitez entre deux produits, le référentiel vous autorise à faire sa diagnose par réaction chimique simple. Vous trouverez dans cet ouvrage, à la partie « Diagnose », les réactions d'identification simples des poudres et des liquides de la liste des reconnaissances qui peuvent être entreprises lors de l'épreuve.

Certains produits n'y figurent pas soit qu'il n'y a pas de réaction simple, soit parce que ces dernières sont difficiles à mettre en œuvre au cours de l'épreuve de reconnaissances qui ne dure que trente minutes.

> *Attention :* **lorsque vous notez une réponse, gardez toujours à l'esprit qu'il ne faut pas vous précipiter et que deux vérifications valent mieux qu'une.**

Nom	Partie
22. Oranger	Feuille
23. Passiflore	Fleur
24. Passiflore	Parties aériennes
25. Pin sylvestre	Bourgeon
26. Prêle des champs	Tige stérile
27. Réglisse	Racine
28. Reine-des-prés	Fleur
29. Sauge	Feuille
30. Séné	Foliole
31. Tilleul	Aubier
32. Tilleul	Fleur et bractée
33. Valériane	Racine
34. Verveine odorante	Feuille
35. Vigne rouge	Feuille

Récapitulatif des plantes, descriptions et confusions possibles

Nom et drogue	Description	Confusion(s) possible(s)
1. Anis vert, fruit	Le fruit est gros comme deux têtes d'épingle, il est allongé et ovoïde, long d'environ 5 mm, *pédiculé*, vert grisâtre, il est sillonné et possède des poils rudes à sa surface. Il porte cinq côtes *filiformes* à peine saillantes à l'inverse du fenouil, à odeur d'anis, de saveur sucrée, chaude et aromatique	Avec le fruit de *fenouil*, mais ce dernier est plus gros, ses côtes sont plus saillantes et il a une odeur d'anis moins prononcée
2. Aubépine, fleur	La fleur d'aubépine a une odeur faible et particulière, une saveur faiblement sucrée. La couleur de la *corolle* est jaune pâle à jaune foncé, celle du *calice* est gris vert. Disposées en bouquets, les fleurs des deux espèces présentent un calice à cinq *sépales* courts, gris vert et triangulaire. Les *pédoncules* floraux sont velus et droits	Avec la *reine-des-prés*, mais l'odeur est différente ainsi que la couleur de la fleur

Nom et drogue	Description	Confusion(s) possible(s)
10. Espèces pectorales, fleur	Seul mélange (de fleurs), de couleur *hétéroclite* du type pot-pourri, due à la présence des différentes fleurs, sans odeur et de saveur *mucilagineuse*	Confusion possible avec la *mauve* et le *coquelicot*, car présents dans le mélange, mais il y a cinq autres fleurs
11. Eucalyptus, feuille	Le *limbe* est *lancéolé*, d'une longueur de 15 à 20 cm. Il se présente souvent sous forme de petits morceaux à cassure nette, sans poussière. Il est de couleur vert pâle, d'odeur forte et balsamique (surtout après froissement), de saveur aromatique, résineuse, chaude, un peu amère suivie d'une sensation de fraîcheur	Éventuellement avec le *boldo* par l'odeur, mais ce dernier est beaucoup plus petit et la feuille est rugueuse
12. Fenouil doux, fruit	Le fruit de fenouil est un *diakène* ovale légèrement arqué, couronné par un large *styloïde*. Il mesure de 10 à 12 mm de long et 3 à 4 mm de large et est marqué de cinq côtes saillantes, légèrement carénées et renfermant des poches à essence sur la face dorsale et sur la face ventrale. Il est *glabre* et d'un jaune verdâtre, d'une saveur pénétrante et sucrée légèrement anisée	Avec l'*anis vert*, le fruit est plus petit pour ce dernier et il a une odeur d'anis plus prononcée
13. Gentiane, racine	La racine se présente en fragments cylindriques torturés pouvant être ramifiés, d'un diamètre d'environ 10 mm et d'une longueur de 15 à 40 mm, de couleur marron rouge au centre et marron foncé sur la partie externe parcourue de gros sillons longitudinaux, d'odeur caractéristique et de saveur amère. Il peut se présenter de différentes façons, notamment en tout petits fragments, mais on retrouve sa couleur, son odeur et sa saveur amère	Avec la racine de *réglisse*, mais cette dernière est moins torturée, de couleur plus jaune et de saveur douce et sucrée. Avec l'*harpagophyton*, mais ce dernier n'est pas aussi amer et sa forme est bien différente
14. Guimauve, racine	La guimauve se présente sous forme de bâtonnets blanchâtres, coniques, de 10 à 15 cm de long et de 1 à 2 cm de large, en petits morceaux de 2 à 3 cm de long maximum ou hachés menu sous forme de filaments blancs. Sa surface est marquée par des sillons longitudinaux. Elle offre une cassure grenue au centre et fibreuse à la périphérie. Elle est d'odeur fade et de saveur mucilagineuse	Éventuellement avec la racine de *gentiane*, mais cette dernière est beaucoup plus foncée et amère, tandis que la racine de *réglisse* est jaune et sucrée

Nom et drogue	Description	Confusion(s) possible(s)
15. Harpagophytum, racine secondaire	Provenant des parties de racines latérales, elle se présente généralement sous forme d'éléments cylindriques à parois ridées avec des bords *ourlés* et *ondulés*, brun clair et l'extérieur grisâtre. On utilise normalement le *tubercule* de la racine secondaire. Ressemble à des petits cailloux	Éventuellement avec la racine de gentiane et celle de réglisse (*cf. ces deux plantes*)
16. Lin, graine	La graine de lin est ovoïde, allongée, aplatie, de 4 à 6 mm de long et de 2 à 3 mm de large pour une épaisseur de 1,5 à 2 mm, de couleur brun clair brillant à bords aigus possédant à sa partie pointue un *rostre*. De saveur douceâtre et *mucilagineuse*	Aucune confusion possible
17. Maïs, style	Les *styles* de maïs ou « barbe de maïs » sont de couleur jaune brun à brun foncé. De 5 à 7 cm de long, ils se présentent souvent très enchevêtrés et difficiles à séparer. Possédant une petite odeur « de foin », ils présentent également un aspect de tabac à rouler	Aucune confusion possible
18. Matricaire, capitule floral	Les *capitules* sont jaunes, de la grosseur d'un grain de maïs, à odeur aromatique caractéristique. Généralement vendus sous le nom de « fleur mais », les pétales, qui sont de couleur blanche, ne sont plus présents	Aucune confusion possible
19. Mauve, fleur	La fleur fraîche est d'un rose un peu violacé, mais, sèche, elle devient d'un violet bleu. La fleur est assez grande, pourvue d'un *calicule* à trois divisions, sa corolle est découpée en cinq *pétales* échancrés sur leurs bords et bien plus longs que les *sépales*. Les fleurs ont une saveur *mucilagineuse* et se présentent souvent sous un aspect écrasé laissant juste apparaître leur bout	Avec l'*espèce pectorale*, mais cette dernière a une couleur hétéroclite contrairement à la mauve qui ne possède que sa couleur, et avec le *coquelicot*, mais, pour ce dernier, seuls les pétales sont à reconnaître *pas la fleur en entier*
20. Menthe poivrée, feuille	La feuille sèche est friable par froissement en dégageant une forte odeur de menthe, de couleur vert foncé. De saveur rafraîchissante, elle possède un pétiole court et un *limbe lancéolé* bordé de dents aiguës avec une *tige quadrangulaire* et des nervures parfois violacées	Avec la *verveine* par son aspect, mais surtout par précipitation si l'on ne prend pas le temps de les sentir, la verveine dégageant une odeur de citron

Nom et drogue	Description	Confusion(s) possible(s)
31. Tilleul, aubier	Il se présente généralement sous la forme de petits fragments d'écorce à cassure *fibreuse*, il a une consistance assez souple, de couleur blanc cassé à marron très clair, d'odeur caractéristique et de saveur légèrement amère et *mucilagineuse*	Avec la racine de *guimauve*, mais cette dernière est plutôt ronde alors que l'aubier est plat
32. Tilleul, fleur et bractée	C'est une petite fleur disposée en *cyme*, c'est-à-dire à l'extrémité d'un long pédoncule, fixée sur une *bractée foliacée* d'un vert jaunâtre ou presque incolore et à nervure *réticulée*, l'ensemble est très friable sous les doigts, d'odeur aromatique faible, de saveur légèrement amère	Aucune confusion possible
33. Valériane, racine	La *racine* est souvent présentée avec d'autres parties comme le rhizome. Celui-ci est long de 2 à 5 cm et épais de 12 à 15 mm, sa teinte est brun clair. Les racines sont finement ramifiées, sont à peu près aussi grosses que les rameaux latéraux et longues de 7 à 8 cm, très cassantes profondément ridées et de couleur brun foncé. La valériane dégage une odeur caractéristique, surtout dans la drogue sèche, et possède une saveur douceâtre un peu amère	Aucune confusion possible
34. Verveine odorante, feuille	Feuille vert clair, lancéolée, très friable entre les doigts en dégageant une odeur de citron très nette. Elle s'enroule des bords vers le centre et se vrille par la *dessiccation*. Normalement, sa longueur est trois à quatre fois plus grande que sa largeur mais, après dessiccation, sa largeur diminue souvent de moitié. Sa longueur reste presque identique, c'est-à-dire de 4 à 6 cm, et l'enroulement laisse apparaître des nervures assez saillantes sur la face *abaxiale*	Avec la feuille de *menthe* par précipitation, si l'on ne prend pas le temps de la sentir
35. Vigne rouge, feuille	Les feuilles rouges, colorées par les anthocyanes, sont de grandes feuilles pouvant mesurer en moyenne de 15 cm de long et 12 cm de large. Fortement dentées, elles n'ont pas d'odeur et sont de saveur amère	Aucune confusion possible

CHAPITRE 3

Reconnaissances des produits chimiques

Liste limitative des produits chimiques inscrits à l'épreuve de reconnaissances du brevet professionnel

	Nom
1.	Acétylsalicylique acide
2.	Amidon de blé
3.	Ascorbique acide
4.	Borique acide
5.	Caféine
6.	Calcium carbonate
7.	Camphre
8.	Chloral hydraté (réservé à l'usage hospitalier)
9.	Cuivre sulfate
10.	Éosine disodique
11.	Éthanol
12.	Glucose
13.	Glycérine
14.	Ichtammol
15.	Iode
16.	Kaolin
17.	Lactose
18.	Magnésium sulfate

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai à la flamme	Confusions(s) possible(s)
2. Amidon de blé	Poudre amorphe, d'aspect cotonneux, blanche, inodore, insipide, qui crisse comme la neige sous les doigts	Insoluble dans l'eau avec laquelle il donne une pâte	RAS	Avec l'oxyde de zinc, qui fait également une pâte, mais n'a pas le même aspect et ne « crisse » pas Avec le paracétamol, mais celui-ci est soluble dans l'eau
3. Ascorbique acide	Poudre cristalline blanche ou jaune très pâle, inodore, de saveur acide d'agrume	Facilement soluble dans l'eau	Fond à 190 °C Fond sur l'allumette qui se boursoufle après deux ou trois secondes avec augmentation de la flamme	Aucune
4. Borique acide	Poudre cristalline blanche ou paillettes brillantes, inodore, de saveur légèrement acide, onctueuse au toucher avec un contact savonneux, surtout avec les doigts mouillés	Soluble dans l'eau, (3,5 parties)	RAS	Au premier abord avec le bicarbonate de sodium et le borax, mais ceux-ci ne sont pas acides Avec l'acide acétylsalicylique, mais l'odeur est différente et il n'est pas soluble dans l'eau Avec l'acide salicylique, mais celui-ci n'est pas soluble dans l'eau
5. Caféine	Poudre blanche à aspect granuleux formant des petits amas difficiles à écraser sous le doigt, de saveur très amère, sans odeur	Soluble dans 50 parties d'eau à 20 °C, 80 parties à 15 °C, 2 parties à 100 °C	Forme à sa surface une trace marron couleur café	RAS

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai à la flamme	Confusions(s) possible(s)
6. Calcium carbonate	Poudre blanche à aspect cotonneux et très léger reflet rosacé, inodore, de saveur fade, colle aux doigts en laissant une trace blanche sur la peau	Insoluble dans l'eau, il forme comme de la peinture blanche en se délayant mal et en restant en paquet au fond du récipient lorsqu'on le remue	RAS	Avec l'oxyde de zinc, mais celui-ci forme moins d'amas que le CaCo3, il est également moins blanc que lui avec des reflets jaune verdâtre, se dilue dans l'eau en faisant des petits grains Ozn dans le fond du récipient
7. Camphre	Poudre cristalline souvent agglomérée, à odeur caractéristique et forte de camphre, de saveur brûlante et rafraîchissante. Le camphre a tendance à s'évaporer si on le triture entre les doigts	Insoluble dans l'eau	Il s'enflamme en dégageant une fumée noire	Avec le menthol par précipitation
8. Chloral hydraté	Gros cristaux ou poudre cristalline transparente blanche (aspect de camphre) à odeur de « melon » ou éthérée. Il provoque facilement des irritations	Très facile ment soluble dans l'eau (0,15 partie à 15 °C)		RAS
9. Cuivre sulfate	Poudre cristallisée de couleur bleu azur, inodore et de saveur styptique	Facilement soluble dans l'eau (0,85 partie)	La flamme devient verte à reflets jaunes	RAS
10. Éosine disodique	Poudre amorphe de couleur rouge carmin, inodore	Soluble dans l'eau qu'elle colore en rouge intense et qui mousse par agitation	RAS	RAS

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai à la flamme	Confusions(s) possible(s)
11. Éthanol	Liquide alcoolique, mobile, translucide, à forte odeur d'alcool et de saveur brûlante	Miscible en provoquant une exothermie. Moins dense que l'eau	Inflammable	Attention, confusion fréquente avec l'alcool camphré ; faire l'essai à l'eau
12. Glucose	Poudre microcristalline, blanche, inodore, de saveur sucrée très marquée	Facilement soluble dans l'eau (1,25 partie)	Fond à 86 °C en faisant du caramel en surface qui devient dur, légère odeur de caramel	Avec le lactose, mais ce dernier est beaucoup moins sucré : cette saveur est juste perceptible avec le lactose alors qu'elle est très nette avec le glucose
13. Glycérine	Liquide épais, translucide, sans odeur, de saveur chaude et sucrée	Miscible en toute proportion, mais tombe dans le fond du verre et se mélange après agitation avec l'agitateur. Plus dense que l'eau	Inflammable	Avec le propylène glycol, mais celui-ci tache le papier et se mélange instantanément à l'eau
14. Ichtammol	Liquide très épais, voire pâteux, à forte odeur de goudron, de couleur noire, d'odeur désagréable de bois brûlé	Miscible dans l'eau en donnant des pseudo-solutions noires. Plus dense que l'eau	RAS	Avec le goudron de houille, mais celui-ci est plus liquide et n'est pas miscible à l'eau
15. Iode	Granules ou éclats à reflets métalliques, à forte odeur d'iode. Jaunit le papier et les doigts	Insoluble dans l'eau	Dégage une odeur d'iode	RAS

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai à la flamme	Confusions(s) possible(s)
16. Kaolin	Poudre fine, blanche ou jaunâtre, de saveur astringente, inodore	Insoluble dans l'eau. Lorsqu'il est délayé dans l'eau, il dégage une odeur argileuse	RAS	RAS
17. Lactose	Poudre amorphe blanche, faiblement sucrée, inodore	Soluble dans l'eau (6 parties)	À 170 °C, il brunit en se caramélisant en surface	Avec le glucose, mais ce dernier est beaucoup plus sucré
18. Magnésium sulfate	Cristaux brillants, incolores, transparents, de forme quadrangulaire allongée. Froid, et dur au toucher, d'odeur nulle, de saveur amère puis salée	Soluble dans l'eau (1 partie)	S'agglomère à l'allumette et fond	RAS
19. Menthol	Aiguille transparente à forte odeur de menthe, de saveur brûlante	Insoluble dans l'eau	Se liquéfie sous la flamme, ne s'enflamme pas et dégage une forte odeur de menthe	RAS
20. Merbromine sodique	Cristaux ou poudre de couleur verte à reflets irisés rouges, inodore	Soluble dans l'eau qu'elle colore en rouge avec des reflets verts plus on met d'eau. Tache la peau	RAS	RAS
21. Paracétamol	Poudre à aspect cotonneux, très volatile, blanche, de saveur amère, colle aux doigts	Assez soluble dans l'eau	Fond en surface	Éventuellement avec la caféine, mais cette dernière fait des amas difficiles à casser
22. Potassium permanganate	Cristaux en forme d'aiguille ou poudre de couleur violet noir à reflets métalliques, inodore	Soluble dans l'eau (16 parties) qu'elle colore en violet intense comme le Dakin®	Réaction violente	RAS

CHAPITRE 4

Reconnaissances des produits galéniques

Liste limitative des produits galéniques inscrits à l'épreuve de reconnaissances du brevet professionnel

	Nom
1.	Alcool modifié pour usage médical
2.	Eau distillée d'hamamélis
3.	Eau distillée de bleuet
4.	Eau distillée de fleur d'oranger
5.	Eau distillée de rose
6.	Goudron de houille
7.	Huile camphrée
8.	Huile d'amande douce
9.	Huile de ricin
10.	Huile de vaseline

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai au papier	Essai à la flamme	Confusion(s) possible(s)
12. Huile essentielle de citronnelle	Liquide mobile, translucide, de consistance grasse, à forte odeur de citronnelle (produit à moustique)	Non miscible, elle surnage. Moins dense que l'eau	Tache le papier en laissant une auréole grasse qui à tendance à s'évaporer	Inflammable	Aucune, grâce à son odeur
13. Huile essentielle de menthe poivrée	Liquide mobile, translucide, de consistance grasse, à forte odeur de menthe	Non miscible, elle surnage. Moins dense que l'eau	Tache le papier, en laissant une auréole grasse qui à tendance à s'évaporer	Inflammable	Aucune, grâce à son odeur (*cf. HE d'eucalyptus*)
14. Huile essentielle de pin	Liquide mobile, translucide, de consistance grasse, à forte odeur de pin (gouttes nasales)	Non miscible, elle surnage. Moins dense que l'eau	Tache le papier en laissant une auréole grasse qui à tendance à s'évaporer	Inflammable	Aucune, grâce à son odeur (*cf. HE d'eucalyptus*). Attention avec la solution alcoolique d'essence de menthe
15. Sirop d'ipécacuana composé	Liquide épais, brun noirâtre, non translucide, de saveur sucrée et aromatique, à odeur fruitée	Miscible. Plus dense que l'eau	RAS	Fait du caramel	Aucune
16. Sirop de chloral	Liquide sirupeux, dense, incolore, collant au toucher, à odeur de menthe et légèrement de chlore, de saveur sucrée mentholée	Miscible. Plus dense que l'eau	Ne tache pas le papier	RAS	Aucune confusion possible

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai au papier	Essai à la flamme	Confusion(s) possible(s)
17. Sirop de codéine	Liquide épais, collant, transparent, légèrement ambré, sans odeur, de saveur sucrée puis amère	Miscible. Plus dense que l'eau	Ne tache pas le papier	RAS	Avec le sirop simple, la distinction se faisant au goût
18. Sirop simple	Liquide épais, collant, transparent, sans odeur, de saveur sucrée	Miscible. Plus dense que l'eau	Ne tache pas le papier	RAS	Avec le sirop de codéine, la distinction se faisant au goût. Avec la glycérine, mais celle-ci est chaude et sucrée et plus difficilement miscible à l'eau
19. Soluté alcoolique d'essence de menthe	Liquide alcoolique très mobile, transparent, à odeur de menthe	Miscible. Moins dense que l'eau	Mouille le papier	Inflammable	Avec l'huile essentielle de menthe, mais cette dernière n'est pas miscible à l'eau et a une plus forte odeur de menthe
20. Soluté alcoolique d'iode officinal	Liquide mobile, alcoolique, brun noirâtre, à odeur iodée, tache la peau en marron, se dépose sur le récipient	Miscible. Moins dense que l'eau	Tache le papier en marron qui vire peu à peu au noir, comme un papier brûlé, quand le soluté sèche	Inflammable	Aucune
21. Soluté d'hydroxyde de calcium	Liquide aqueux, mobile, blanchâtre, avec présence d'un précipité blanc qui se forme au bout de quelques minutes ou si l'on souffle sur l'eau	Miscible	Mouille le papier	RAS	Avec l'eau oxygénée et le soluté physiologique

Nom du produit	Description	Essai à l'eau	Essai au papier	Essai à la flamme	Confusion(s) possible(s)
28. Solution de formaldéhyde à 35 %	Liquide de consistance aqueuse, transparent, à odeur suffocante de formol	Miscible	Mouille le papier	RAS	Aucune
29. Solution de merbromine sodique à 2 %	Liquide limpide, aqueux, d'un rouge carmin à reflets noirs	Miscible, reste plus foncée que l'éosine avec des reflets verts si on met beaucoup d'eau	Tache le papier en rouge orangé	RAS	Gros risque de confusion avec la solution d'éosine. Faire l'essai à l'eau ou au papier
30. Teinture d'arnica	Liquide alcoolique, mobile, de couleur brune presque translucide, à odeur fruitée. Tache légèrement la peau	Miscible en laissant un léger trouble. Moins dense que l'eau	Mouille le papier en le tachant très légèrement en marron	Inflammable	Aucune
31. Teinture d'opium benzoïque	Liquide alcoolique, brun translucide, à forte odeur d'anis	Précipite comme le pastis par la présence d'anéthol. Moins dense que l'eau	Mouille le papier	Inflammable	Aucune
32. Teinture de benjoin	Liquide mobile, alcoolique, brun-rouge translucide, siccatif, à odeur de friandise	Précipite abondamment en laissant apparaître une pellicule à sa surface (résine). Moins dense que l'eau	Sèche sur le papier en laissant une pellicule (siccatif)	Inflammable	Aucune

CHAPITRE 5

Reconnaissances des dispositifs médicaux

Liste limitative des dispositifs médicaux inscrits à l'épreuve de reconnaissances du brevet professionnel

	Nom
1.	Aiguille de Huber courbe
2.	Aiguille de Huber droite
3.	Aiguille épicrânienne
4.	Aiguille hypodermique pour injection intradermique (ID)
5.	Aiguille hypodermique pour injection intramusculaire (IM)
6.	Aiguille hypodermique pour injection intraveineuse (IV)
7.	Aiguille hypodermique pour injection sous-cutanée (SC)
8.	Aiguilles lancettes pour autopiqueur
9.	Aiguilles pour stylo à insuline
10.	Canules pour trachéotomie
11.	Canule rectale
12.	Cathéter court de veine

Descriptions des dispositifs médicaux

Nom	Description	Photo
1. Aiguille de Huber courbe	Canule coudée à 90°, en acier inoxydable, recouverte d'huile de silicone, terminée par un biseau étudié pour perforer une membrane en polymère de synthèse, que l'on nomme « septum », et qui permet deux mille injections sans la détériorer. La canule est munie d'une embase cône femelle à 6 % Luer-Lock en polypropylène, généralement de couleur grise Les aiguilles courbes sont utilisées pour les perfusions Diverses gauges sont disponibles : 19 G, 20 G, 22 G, 23 G	
2. Aiguille de Huber droite	Canule droite, en acier inoxydable, recouverte d'huile de silicone, terminée par un biseau étudié pour perforer une membrane en polymère de synthèse, que l'on nomme « septum », et qui permet deux mille injections sans la détériorer. La canule est munie d'une embase cône femelle à 6 % Luer-Lock en polypropylène, généralement de couleur grise ou crème Les aiguilles droites sont utilisées pour les injections simples (en bolus) Diverses gauges sont disponibles : 19 G, 20 G, 22 G, 23 G	
3. Aiguille épicrânienne	Elles sont constituées de quatre éléments : • une *aiguille* de longueur et de diamètre variables, en acier inoxydable, enduite d'huile de silicone, montée sur un dispositif de dimension variable à une ou deux ailettes repliables servant à la préhension et à la fixation. La gauge de l'aiguille est inscrite sur l'ailette de couleur • une *tubulure* de longueur variable en polychlorure de vinyle ou polyuréthanne • un *raccord femelle* à 6 % Luer-Lock, équipé d'un obturateur • un *protecteur d'aiguille* ouvert à ses extrémités Le code couleur identifie le diamètre nominal de l'aiguille, code défini par la norme NF. Cette indication est notée sur les ailettes	

Nom	Description	Photo
4. Aiguille hypodermique pour injection intradermique (ID)	L'aiguille hypodermique est constituée : • d'une *canule* en acier inoxydable recouverte d'huile de silicone, de longueur et de diamètre variables. Elle peut être à paroi normale ou mince, terminée par un biseau. Lorsque l'angle est inférieur ou égal à 13°, il est appelé « biseau long », si l'angle est compris entre 13° et 19°, il est appelé « biseau court » • d'une *embase* en polypropylène, translucide ou coloré, la couleur identifiant le diamètre de l'aiguille. Cette embase permet de raccorder l'aiguille à la seringue, ou au dispositif d'injection, et est constituée d'un raccord conique femelle à 6 % Luer-Lock. Elle est réalisée de telle manière que l'aiguille ne puisse rouler sur une surface plane • d'un *protecteur* : il assure, par sa rigidité, une protection de la canule et de son biseau Reconnaissance : la couleur de l'embase est orange, la longueur de l'aiguille est de 10 à 15 mm, son diamètre est de 5/10e de mm.	
5. Aiguille hypodermique pour injection intramusculaire (IM)	Voir description ci-dessus. Reconnaissance : la couleur de l'embase est verte, la longueur de l'aiguille est de 40 mm, son diamètre est de 8/10e de mm	
6. Aiguille hypodermique pour injection intraveineuse (IV)	Voir description ci-dessus. Reconnaissance : la couleur de l'embase est noire, la longueur de l'aiguille est de 30 mm son diamètre est de 7/10e de mm	

Nom	Description	Photo
7. Aiguille hypodermique pour injection sous-cutanée (SC)	Voir description ci-dessus. Reconnaissance : la couleur de l'embase est bleue, la longueur de l'aiguille est de 25 mm, son diamètre est de 6/10e de mm	
8. Aiguille lancette pour autopiqueur	Aiguilles microfines d'une longueur de 0,30 mm, la pointe présente un triple biseau. Enrobées de polypropylène, ces aiguilles s'adaptent sur les autopiqueurs L'aiguille est stérile, protégée par un capuchon. Elles sont délivrées en vrac dans un emballage contenant de nombreuses unités (100 à 200 unités)	
9. Aiguille pour stylo à insuline	Ces aiguilles ID de 5, 8, 12,7 et 16 mm de long sont également très fines : 0,25 mm à 0,4 mm de diamètre. Elles sont munies d'un cône Luer-Lock pour une adaptation parfaite au pas de vis du stylo	
10. Canule pour trachéotomie	Ces canules sont réutilisables, rigides, en matériau synthétique ou en métal (argent). Elles sont constituées d'un tube trachéal à extrémité distale droite et ouverte. Elles ont des courbures et des longueurs différentes suivant les divers types nommés plus haut. Certaines sont munies d'une valve de phonation basculante, elles sont alors dites « canules parlantes ». La canule de base se compose d'une *collerette* qui permet la fixation externe à l'aide d'un cordon de tissu, de la *chemise* interne souple et d'un *mandrin* pour la mise en place de la canule (ce mandrin est généralement rigide) Il peut également y avoir un ballonnet, pour assurer le bon maintient de la canule, et un petit bouchon qui se place sur le bout de la canule pour la boucher et obliger le patient à respirer par les voies naturelles (sorte de rééducation)	

Nom	Description	Photo
11. Canule rectale	Cette canule rectale, plus proche par sa longueur du nom de « sonde rectale », est en PVC transparent, de 30 à 40 cm de long avec des œils latéraux sur son extrémité distale ouverte L'extrémité proximale, en forme de godet de différente couleur, s'adapte aux divers systèmes d'administration des lavements (tubulure, etc.) charrière 20 à 36	
12. Cathéter court de veine	Le *cathéter* est en matériau synthétique transparent, en polypropylène ou téflon, qui est parfois siliconé. Il peut être également rendu radiodétectable. L'extrémité distale est droite et effilée, l'extrémité proximale permet un raccord aux systèmes d'injection ou de perfusion type Luer-Lock Une bague de couleur indique la gauge du cathéter : plus le diamètre interne du cathéter sera élevé plus le débit sera élevé Les cathéters courts sont composés : • d'une *aiguille guide* à l'intérieur du cathéter, sorte de mandrin métallique en acier inoxydable terminé par un triple biseau pour faciliter la pénétration, puis, à l'autre bout de la canule, d'une embase transparente parfois munie d'ailettes Cette embase transparente est une chambre de visualisation du reflux sanguin lors de la mise en place, avec une membrane hydrophobe pour éviter l'écoulement du sang • d'un *protecteur rigide* qui protège le nécessaire. Les cathéters sont présentés dans une gamme de longueurs allant de 20 à 50 mm avec un diamètre externe exprimé en mm allant de 0,70 à 2,2 mm. Un code couleurs traduit ce diamètre externe	

Nom	Description	Photo
	Exemples : – 28 gouttes par minute = 1 litre en 12 heures – 33 gouttes par minute = 1 litre en 10 heures – 83 gouttes par minute = 1 litre en 4 heures • Le *régulateur de débit* C'est une roulette située sur la tubulure, entre la chambre et le raccord terminal, qui diminue par écrasement de la tubulure la vitesse de la perfusion et qui permet éventuellement d'arrêter la perfusion • Le *site d'injection* Situé sur la tubulure, il permet l'introduction au moyen d'une aiguille d'un médicament injectable dans le flux de la perfusion en bolus. Le site est le plus souvent en latex ou en élastomère • Le *raccord terminal* Il permet le raccordement du perfuseur au cathéter ou au prolongateur. C'est un cône mâle 6 % Luer-Lock	
18. Nécessaire pour transfusion	• Le *tube* ou *tubulure* En PVC, il relie les différents constituants entre eux et le système d'abord veineux par un raccord mâle à 6 % Luer-Lock. Le tube est transparent, souple, résistant à la pliure et d'une longueur de 1,50 m au minimum • Le *perforateur* ou *percuteur* Il est situé à l'extrémité proximale du transfuseur. Il s'agit d'une aiguille, ou d'un tube, à gros diamètre monocanal, effilée en sa partie perforante, montée sur une embase qui assure l'étanchéité avec les systèmes d'obturation des poches. Le canal permet l'écoulement du liquide après perforation de l'opercule bouchant la poche de sang • La *prise d'air* Elle est nécessaire pour les flacons en verre ou rigides, est inutile avec les poches : les nécessaires actuels ne sont donc plus munis de prise d'air, le sang étant toujours délivré en poche souple	

Nom	Description	Photo
	• La *chambre compte-gouttes* Il s'agit d'un réservoir transparent, plus ou moins souple, comportant un tube calibré (XX gouttes d'eau à 20 °C pèsent 1 g à + ou – 0,15 g). La chambre est un piège à bulles d'air et mesure le débit de la transfusion par comptage des gouttes • Le *filtre à sang* Le nécessaire à transfusion comporte toujours un filtre à sang intégré à la chambre compte-gouttes. Le filtre doit avoir une surface minimale de 25 cm^2. Souvent en polyamide, les mailles mesurent 200 microns • Le *régulateur de débit* C'est une roulette située sur la tubulure, entre la chambre et le raccord terminal, qui diminue par écrasement de la tubulure la vitesse de transfusion et qui permet éventuellement d'arrêter la transfusion • Le *site d'injection extemporanée* Il est le plus souvent en latex ou en élastomère. Il permet l'introduction au moyen d'une aiguille d'un médicament injectable dans le flux de la transfusion • Le *raccord terminal* Il permet le raccordement du nécessaire au cathéter ou au prolongateur. Il s'agit d'un cône mâle 6 % Luer-Lock	
19. Poche pour colostomie	La poche est constituée d'un sac souple en matière plastique, transparente ou opaque, destiné au recueil journalier des matières fécales et des gaz émis par la stomie. La poche est maintenue sur l'abdomen par un dispositif de fixations. Certains modèles se présentent en système « une pièce », d'autres systèmes se présentent en système « deux pièces » (poche + support adhésif séparé [*cf. photo*]) Les poches à colostomie sont des poches fermées, dotées d'un filtre au charbon qui évite leur gonflement en permettant l'élimination des gaz par la stomie car leurs émissions sont incontrôlables. Elles sont à usage unique et sont non stériles. Elles peuvent être revêtues d'un voile en non-tissé qui absorbe la transpiration et évite les irritations. Elles sont traitées pour être insonores	

Nom	Description	Photo
20. Poche pour iléostomie	La poche est constituée d'un sac souple en matière plastique, transparente ou opaque, destiné au recueil journalier des matières fécales. La poche est maintenue sur l'abdomen par un dispositif de fixations. Certains modèles se présentent en système « une pièce », d'autres systèmes se présentent en système « deux pièces » (poche + support adhésif séparé [*cf. photo*]) Les poches à iléostomie sont des poches ouvertes à leur extrémité inférieure, un clamp amovible assure la fermeture et l'ouverture du bas de la poche afin de pouvoir la vider si nécessaire entre deux changes. Elles sont à usage unique et sont non stériles. Elles peuvent être revêtues d'un voile en non-tissé qui absorbe la transpiration et évite les irritations. Elles sont traitées pour être insonores	
21. Poche pour urostomie	Ces poches ont les mêmes caractéristiques que les poches pour entérostomie (colostomie et iléostomie) : une ou deux pièces avec système de fixations intégré ou non Elles n'ont jamais de filtre au charbon, mais sont toujours vidangeables à l'aide d'un robinet situé à leur base Ce système est muni d'une valve antireflux. Ces poches doivent être assez grandes car l'émission d'urine est permanente et le malade doit pouvoir être autonome pendant plusieurs heures. Une taille trop importante serait cependant difficilement collable aux systèmes de fixation. Le volume varie de 90 cm^3 à 375 cm^3	
22. Poche et collecteur d'urine	Poche en matière plastique souple, PVC ou polyéthylène, graduée, d'une contenance de 1 500 à 2 000 mL, sur laquelle est fixée une tubulure d'environ 90 cm avec, à son extrémité, un connecteur à embout crénelé universel assurant l'adaptation à une sonde ou à un étui pénien Des œillets sur le haut de la poche permettent de la suspendre au bord du lit ou au fauteuil du malade Ces poches peuvent être munies d'un système de vidange situé à la base Elles peuvent également être utilisées en ambulatoire à l'aide d'un système de fixations à base de Velcro se fixant sur la jambe. D'une capacité de 500 mL, elles disparaissent facilement sous les vêtements. Elles sont reliées par une sonde de Foley chez la femme ou par un étui pénien chez l'homme	

Nom	Description	Photo
29. Sonde d'aspiration trachéo-bronchique	Une sonde d'aspiration trachéo-bronchique est un tube translucide en PVC ou en silicone de rigidité variable. L'extrémité distale est ouverte, droite ou béquillée, et présente des œils latéraux en nombre et en position variables. La longueur est de 40 cm à 60 cm, avec une filière charrière de 10 à 18. L'extrémité proximale est équipée d'un godet souple qui s'adapte à divers systèmes ou raccords d'aspiration	
30. Sonde lunette à oxygène	Elles sont en PVC et généralement transparentes ou de couleur verte, la longueur est de 100 cm, CH 14 le plus souvent. Un tube se sépare en deux parties afin d'alimenter les deux narines, les canules nasales sont réglables pour s'adapter au malade. L'extrémité proximale se termine par un raccord annelé qui s'adapte à tous les diamètres de tuyau. Elles sont à usage unique et sont stériles (stérilisées à l'oxyde d'éthylène)	
31. Sonde pour nutrition entérale	Sondes de petit calibre CH 6 à 21 en PVC, silicone ou polyuréthane. À l'extrémité distale, certaines sondes entérales sont munies d'une olive de mercure ou de tungstène qui accélère la pose de la sonde dans le tube digestif et empêche sa régurgitation en cas de spasme ou de toux (lest). Elles sont de longueur variable : • 90 cm pour les sondes gastriques • 125 cm pour les sondes gastroduodénales • 150 cm pour les sondes à jéjunostomie Ces sondes ont un nombre d'œils différent (2 à 6 œils) suivant la fluidité des mélanges nutritifs administrés. La pose peut être facilitée à l'aide d'un mandrin métallique. Elles sont radiodétectables afin de contrôler leur bonne position L'extrémité proximale est munie d'un embout souple femelle Luer-Lock qui peut être connecté à une seringue ou à une tubulure reliée à la poche ou à un flacon de nutriments	

Nom	Description	Photo
	• Sonde de Mercier Son extrémité distale est cylindrique, béquillée, elle est également fermée avec deux œils latéraux. Sa longueur varie de 16 à 43 cm et sa filière charrière est de 6 à 40 (la filière charrière correspond à un tiers de mm. *Exemple :* une sonde CH 18 = 18/3 = 6 mm de diamètre. Cependant, il est très rare d'utiliser des filières charrières supérieures à 20)	
34. Sonde vésicale de Nélaton	Voir description des sondes sans ballonnet ci-dessus. • Sonde de Nélaton Son extrémité distale est cylindrique, droite, elle est également fermée avec deux œils latéraux. Sa longueur varie de 16 à 43 cm et sa filière charrière de 6 à 40 (la filière charrière correspond à un tiers de mm. *Exemple :* une sonde CH 18 = 18/3 = 6 mm de diamètre. Cependant, il est très rare d'utiliser des filières charrières supérieures à 20)	
35. Sonde vésicale de Tiemann	Voir description des sondes sans ballonnet ci-dessus. • Sonde de Tiemann Son extrémité distale est cylindrique béquillée et olivaire. Elle est également fermée avec un ou deux œils latéraux. Sa longueur varie de 16 à 43 cm et sa filière charrière de 6 à 40	

Test numéro 2

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Sauge, feuille				
Passiflore, fleur				
Oxyde de zinc				
Glucose				
Alcool modifié à 70°				
Total des points				

Test numéro 3

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Poche pour urostomie				
Merbromine sodique				
Paracétamol				
Propylène glycol				
Anis vert, fruit				
Total des points				

Test numéro 4

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Sonde de Mercier				
Ichtammol				
Sirop de codéine				
Kaolin lourd				
Verveine, feuille				
Total des points				

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
	Poudre cristallisée de couleur bleu azur, inodore et de saveur styptique			
	Différents modèles sont à la disposition du public et le principe est toujours le même : un récipient en plastique sur lequel s'adapte un embout buccal protégé par un capuchon			
Total des points				

Test numéro 2

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
	La feuille sèche est friable par froissement en dégageant une forte odeur de menthe, de couleur vert foncé. De saveur rafraîchissante, elle possède un pétiole court et un *limbe lancéolé* bordé de dents aiguës avec une *tige quadrangulaire* et des nervures parfois violacées			
	Liquide aqueux, mobile, translucide, d'odeur caractéristique désagréable (vieux miel)			
	Liquide mobile, translucide, de consistance grasse, à forte odeur de pin (gouttes nasales)			
	Fines aiguilles formant une poudre cristalline blanche, légèrement brillante, de saveur douceâtre puis acide et désagréable. Irrite le nez et provoque l'éternuement (sternutatoire)			
	Canule droite, en acier inoxydable, recouverte d'huile de silicone, terminée par un biseau étudié pour permettre de nombreuses perforations d'une membrane en polymère de synthèse sans la détériorer. Elle est munie d'une embase cône à 6 % Luer-Lock en polypropylène			
Total des points				

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
	Liquide alcoolique, mobile, de couleur brune presque translucide, à odeur fruitée. Tache légèrement la peau			
	Liquide aqueux, mobile, jaune pâle verdâtre, à odeur de camphre			
	Aiguille transparente à forte odeur de menthe, de saveur brûlante			
	La sonde est constituée d'un tube translucide en PVC ou en silicone de rigidité variable. L'extrémité distale est ouverte, droite ou béquillée, et présente des œils latéraux en nombre et en position variables. La longueur est de 40 cm à 60 cm, avec un CH de 10 à 18			
Total des points				

Test numéro 5

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
	Les pétales sont elliptiques, d'une couleur rouge lie-de-vin. De faible odeur et de saveur mucilagineuse, ils se présentent souvent en petits amas fripés difficiles à séparer lorsque la plante est sèche			
	Liquide épais, translucide sans odeur, de saveur chaude et sucrée			
	Poudre cristalline, blanche, d'odeur nulle de saveur styptique et astringente			
	Cette canule, plus proche par sa longueur du nom de « sonde », est en PVC de 30 à 40 cm de long avec des œils latéraux sur son extrémité distale, ouverte, et avec un diamètre de CH 22 à CH 36			
Total des points				

Test numéro 1

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Boldo, feuille	Le *pétiole* est court, le *limbe* est ovale ou *elliptique*, les bords sont légèrement repliés en dessous, la face *adaxiale* est rugueuse présentant une multitude de proéminences. La face *abaxiale* est presque lisse avec des nervures saillantes de couleur gris verdâtre à odeur aromatique camphrée accentuée par le froissement			
Eau distillée d'hamamélis	Liquide aqueux, mobile, translucide, d'odeur caractéristique fleurie			
Teinture de benjoin	Liquide mobile, alcoolique, brun rouge translucide, siccatif, à odeur de friandise			
Acide borique	Poudre cristalline blanche ou paillettes brillantes, inodore, de saveur légèrement acide, onctueux au toucher			
Aiguille hypodermique pour injection IM	Cette aiguille a une longueur de 4 mm et 8/10e de mm de diamètre avec une embase verte			
Total des points				

■ Test numéro 2

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Sauge, feuille	La feuille a un aspect cotonneux, elle est longue de 3 à 6 cm et large de 2 à 3 cm mais ces mesures se voient réduites après le séchage puisqu'elle se ramasse sur elle-même. Elle est denticulée sur les bords, possède une odeur balsamique et aromatique, de saveur légèrement amère et aromatique, elle est de couleur blanc vert grisâtre			
Passiflore, partie aérienne	La tige ligneuse est creuse, striée longitudinalement, de couleur vert grisâtre. Les feuilles sont divisées en trois lobes ovales finement dentés, le lobe central est le plus important. Les pétioles sont velus et portent deux glandes nectarifères de couleur foncée. À l'aisselle, des feuilles naissent des vrilles que l'on retrouve facilement dans la plante sèche Le fruit est généralement aplati, ovale, verdâtre à brunâtre et mesure de 4 à 5 cm de long à maturité. L'ensemble se présente sous l'aspect de petits morceaux de tige et de feuille de 0,5 à 1 cm de long avec des vrilles. De couleur verte avec des reflets blancs que l'on doit à la tige coupée, le tout est parsemé de petites masses de couleur brune. L'ensemble possède une très faible odeur aromatique et une saveur fade			
Oxyde de zinc	Poudre en flocons légers, de couleur blanche avec des reflets jaune verdâtre, insipide, inodore, laisse une trace blanche sur les mains			
Glucose	Poudre microcristalline, blanche, inodore, de saveur sucrée très marquée			
Alcool modifié à 70°	Liquide alcoolique, mobile, jaune, à odeur de camphre			
Total des points				

Test numéro 4

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Sonde de Mercier	Son extrémité distale est cylindrique, béquillée, elle est également fermée avec deux œils latéraux			
Ichtammol	Liquide très épais, voire pâteux, à forte odeur de goudron, de couleur noire, d'odeur désagréable de bois brûlé			
Sirop de codéine	Liquide épais, collant, transparent, légèrement ambré, sans odeur, de saveur sucrée puis amère			
Kaolin lourd	Poudre fine, blanche ou jaunâtre, de saveur astringente, inodore			
Verveine odorante, feuille	Feuille vert clair, lancéolée, très friable entre les doigts en dégageant une odeur de citron très nette. Elle s'enroule des bords vers le centre et se vrille par la dessiccation. Normalement, sa longueur est trois à quatre fois plus grande que sa largeur, mais, après dessiccation, sa largeur diminue souvent de moitié. Sa longueur reste presque identique, c'est-à-dire de 4 à 6 cm, et l'enroulement laisse apparaître des nervures assez saillantes sur la face abaxiale			
Total des points				

Test numéro 5

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Solution de fluorescéine aqueuse	Liquide mobile, aqueux, jaune verdâtre fluo, translucide			
Séné, foliole	Le foliole mesure de 1 à 2 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large, les deux faces sont de couleur vert jaunâtre possédant des nervures saillantes. Les folioles ont une odeur faible et une saveur âcre			

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Magnésium sulfate	Cristaux brillants, incolores, transparents, de forme quadrangulaire allongée. Froid, et dur au toucher, d'odeur nulle, de saveur amère puis salée			
Lactose	Poudre cristalline blanche, faiblement sucrée, inodore			
Nécessaire pour perfusion	Le *tube* ou *tubulure* en PVC relie les différents éléments entre eux et le système d'abord veineux par un raccord mâle à 6 % Luer-Lock le plus souvent. Il est transparent, souple, résistant à la pliure et d'une longueur de 1,50 m au minimum. Le raccord terminal est pourvu d'un protecteur individuel de stérilité Le *perforateur* ou *percuteur :* il est situé à l'extrémité proximale du perfuseur. Il s'agit d'une aiguille, ou d'un tube, à gros diamètre bicanal, effilée en sa partie perforante, montée sur une embase qui assure l'étanchéité avec les systèmes d'obturation des flacons ou des poches. Le premier canal permet l'écoulement des liquides après perforation des bouchons ou de l'opercule bouchant le flacon ou la poche du soluté à perfuser. Le second canal est le canal à air : ce conduit aboutit à la prise d'air obturée par une membrane hydrophobe. Le canal à air est utile avec les flacons, inutile avec les poches, la prise d'air est donc obturable manuellement suivant l'utilisation La chambre compte-gouttes est un réservoir transparent plus ou moins souple comportant un tube calibré (XX gouttes d'eau à 20 °C pèsent 1 g à + ou – 0,15 g). Sa partie inférieure comporte un filtre de 20 microns destiné à retenir les particules. Cette chambre permet le comptage des gouttes qui indique le débit de la perfusion. La chambre compte-gouttes sert également pour amorcer la perfusion et capturer les bulles d'air			
Total des points				

CORRIGÉS DES TESTS DE LA DEUXIÈME SÉRIE

Test numéro 1

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Badiane, fruit	Composé de huit à douze *carpelles* rugueux de 12 à 15 mm de long, de couleur brune, disposés en étoile, chaque carpelle contient une graine luisante marron, le tout à forte odeur d'anis			
Éthanol	Liquide alcoolique, mobile, translucide, à forte odeur d'alcool et de saveur brûlante			
Busserole, feuille	Les feuilles mesurent de 1 à 2 cm de long pour 0,5 à 1 cm de large. Elles sont inodores, obovales ou spatulées, coriaces, de cassure nette, finement réticulées, d'un vert foncé et luisant au-dessus (face adaxiale), plus pâle en dessous (face abaxiale)			
Sulfate de cuivre	Poudre cristallisée de couleur bleu azur, inodore et de saveur styptique			
Chambre d'inhalation	Différents modèles sont à la disposition du public et le principe est toujours le même : un récipient en plastique sur lequel s'adapte un embout buccal protégé par un capuchon			
Total des points				

Test numéro 2

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Menthe, feuille	La feuille sèche est friable par froissement en dégageant une forte odeur de menthe, de couleur vert foncé. De saveur rafraîchissante, elle possède un pétiole court et un *limbe lancéolé* bordé de dents aiguës avec une *tige quadrangulaire* et des nervures parfois violacées			

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Eau distillée de bleuet	Liquide aqueux, mobile, translucide, d'odeur caractéristique désagréable			
Huile essentielle de pin	Liquide mobile, translucide, de consistance grasse, à forte odeur de pin (gouttes nasales)			
Acide salicylique	Fines aiguilles formant une poudre cristalline blanche, légèrement brillante, de saveur douceâtre puis acide et désagréable, irrite le nez et provoque l'éternuement (sternutatoire)			
Aiguille de Huber	Canule droite, en acier inoxydable, recouverte d'huile de silicone, terminée par un biseau étudié pour permettre de nombreuses perforations d'une membrane en polymère de synthèse sans la détériorer. Elle est munie d'une embase cône à 6 % Luer-Lock en polypropylène			
Total des points				

■ Test numéro 3

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Bleuet, pétales	Le pétale se présente soudé à la base et se poursuit en un tube étroit, évasé et denté au sommet, de couleur bleu ciel et d'odeur caractéristique			
Soluté d'hydroxyde de calcium	Liquide aqueux, mobile, blanchâtre, avec présence d'un précipité blanc qui se forme au bout de quelques minutes ou si l'on souffle sur l'eau			
Éosine	Poudre amorphe de couleur rouge carmin, inodore			

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Aiguilles épicrânienne	• Une aiguille de longueur et de diamètre variables, en acier inoxydable, enduite d'huile de silicone, montée sur un dispositif de dimension variable à une ou deux ailettes repliables servant à la préhension et à la fixation. • Une tubulure de longueur variable en polychlorure de vinyle ou polyuréthanne • Un raccord femelle à 6 % Luer-Lock équipé d'un obturateur • Un protecteur d'aiguille ouvert à ses extrémités			
Aiguille pour injection SC	Aiguille ayant une longueur de 25 mm 6/10 de mm de diamètre et une embase bleue			
Total des points				

Test numéro 4

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Oranger, feuille	La feuille ovale lancéolée mesure de 5 à 8 cm de long et de 3 à 4 cm de large. Cette largeur est généralement difficile à évaluer lorsque la plante est sèche car, en séchant, elle s'enroule des bords de la feuille vers le centre. Elle est friable, mais moins que la menthe ou la verveine, sans odeur, de saveur légèrement amère et de couleur vert pâle			
Teinture d'arnica	Liquide alcoolique, mobile, de couleur brune presque translucide, à odeur fruitée. Tache légèrement la peau			
Eau de Dalibour	Liquide aqueux, mobile, jaune pâle verdâtre, à odeur de camphre			
Menthol	Aiguille transparente à forte odeur de menthe, de saveur brûlante			

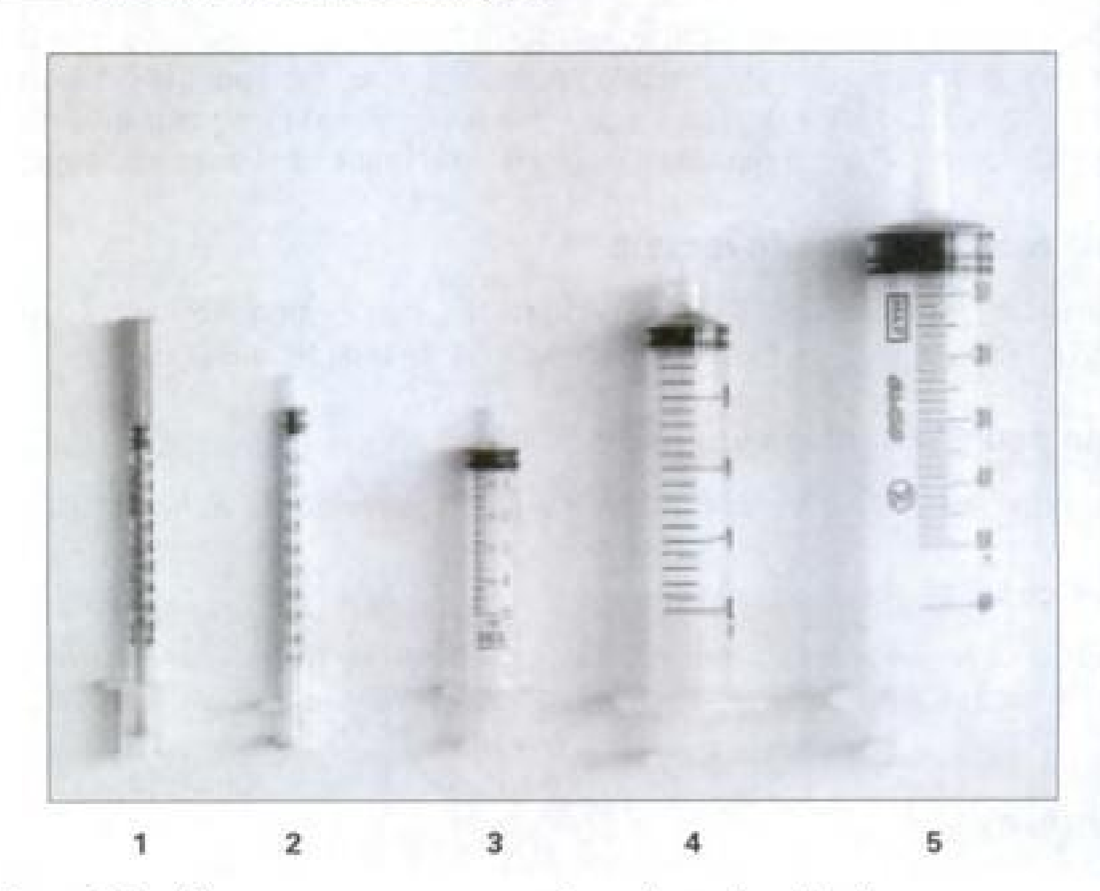
Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Sonde de Mercier	La sonde est constituée d'un tube translucide en PVC ou en silicone de rigidité variable. L'extrémité distale est ouverte, droite ou béquillée, et présente des œils latéraux en nombre et en position variables. La longueur est de 40 cm à 60 cm avec un CH de 10 à 18			
Total des points				

Test numéro 5

Nom	Description	Point + 1	Point 0	Erreur ou confusion
Coquelicot, pétale	Les pétales sont elliptiques, d'une couleur rouge lie-de-vin, de faible odeur et de saveur mucilagineuse. Ils se présentent souvent en petits amas fripés difficiles à séparer lorsque la plante est sèche			
Glycérine	Liquide épais, translucide, sans odeur, de saveur chaude et sucrée			
Sulfate de zinc	Poudre cristalline blanche, d'odeur nulle, de saveur styptique et astringente			
Canule rectale	Cette canule, plus proche par sa longueur du nom de « sonde », est en PVC de 30 à 40 cm de long avec des œils latéraux sur son extrémité distale, ouverte, et avec un diamètre de CH 22 à CH 36			
Total des points				

Dispositifs médicaux

Fig. 1. **Différents modèles de seringues.**



1 2 3 4 5

1 : seringue à insuline
2 : seringue à tuberculine
3 : seringue 3 pièces
4 : seringue Luer Lock
5 : seringue de gavage

Aiguilles

Aiguille hypodermique

Cette aiguille stérile à usage unique est un accessoire destiné à l'injection ou au prélèvement d'un liquide à travers la peau (voie parentérale). Elle est constituée d'une *embase* en polypropylène translucide ou de couleur qui permet de relier l'aiguille à la seringue et d'une *canule* (ou corps) en acier inoxydable existant en plusieurs diamètres et longueurs et dont l'embout se termine en *biseau*, court ou long. Le tout est recouvert d'un *étui* rigide en polypropylène assurant sa protection et sa conservation.

On observe que la longueur de l'aiguille varie selon l'utilisation, de 10 à 60 mm, le diamètre est évalué en dixième de millimètre, de 0,3 mm à 2 mm, le *biseau court* (BC) généralement pour l'intraveineuse (IV), ou long (BL) pour l'intramusculaire (IM).

Longueur	Diamètre	Utilisation
12 à 15 mm	5/10e de mm	Intradermique
20 à 30 mm	6 ou 7/10e de mm	Sous-cutanée
30 mm biseau court	7 jusqu'à 12/10e de mm	Intraveineuse
30 à 50 mm	8 ou 9/10e de mm	Intramusculaire

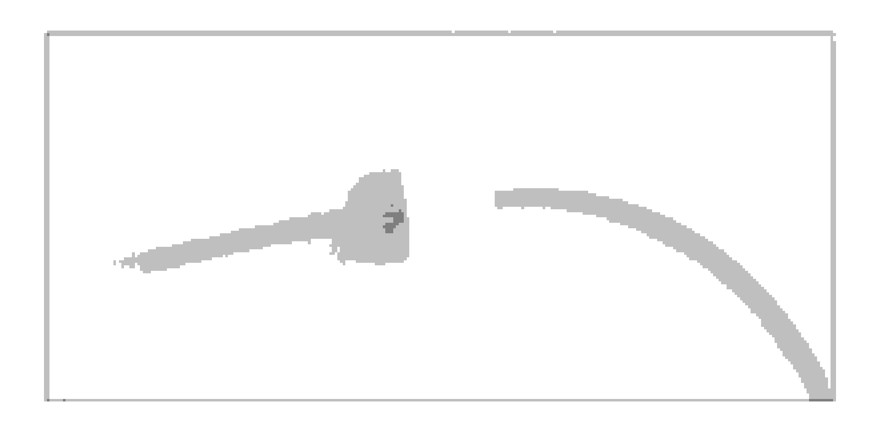
Tab. 1. **Aiguilles hypodermiques le plus souvent délivrées.**

trachéotomie. Cette aspiration s'effectue à l'aide d'un *aspirateur trachéal* électrique. Marques déposées : sonde de Lee, sonde de Motin, sonde de Métras.

▸ Sonde d'oxygénothérapie

Elle permet l'administration d'oxygène au malade lors d'hypoxie. Ce tube est introduit par la narine, puis longe le palais et descend jusqu'à la trachée-artère. À l'extrémité proximale de la sonde se trouve un raccord cannelé permettant de la connecter à une tubulure reliée à la source d'oxygène.

Fig. 8. **Embout de sonde à oxygénothérapie**



▸ Sonde lunette à oxygène

C'est le système le plus utilisé pour dispenser l'oxygène au malade à domicile car il présente le meilleur rapport coût-efficacité et, de plus, est facile à utiliser. On distingue deux systèmes, le type européen et le type américain, différenciés par leur fixation.

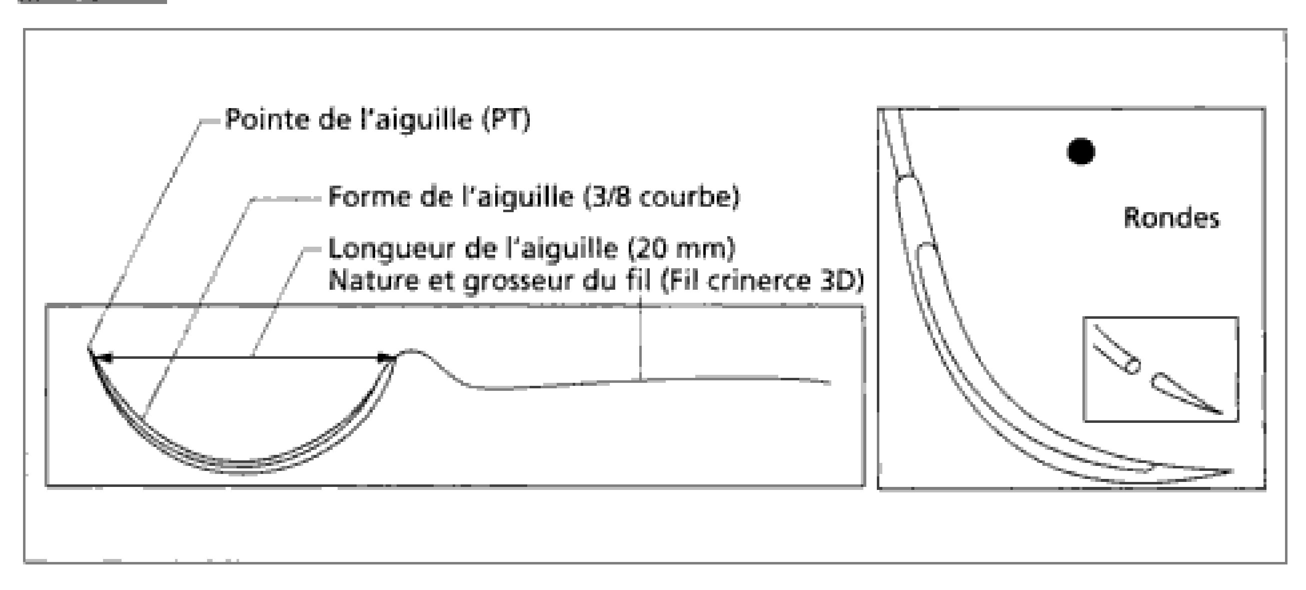
Fig. 9. Sonde lunette à **oxygène**

▲ Type américain

Type européen ▶

Les caractéristiques d'une aiguille sertie sont au nombre de cinq :
- *nature du fil :* acier, soie, nylon, etc. On distingue les fils résorbables ou pas ;
- *grosseur du fil :* c'est le diamètre exprimé en 1/10e de mm, appelé « décimal » (ex. : 3,5, 0,35 mm) ;
- *pointe de l'aiguille :* ronde ou triangulaire ;
- *longueur de l'aiguille :* exprimée en mm ;
- *forme de l'aiguille :* droite ou courbe.

Fig. 10.



Articles anticonceptionnels

Contraception mécanique

▸ Préservatif masculin

Il s'agit de l'une des plus anciennes méthodes de contraception. Le préservatif est indispensable pour son action majeure dans la prévention du sida et des maladies sexuellement transmissibles (MST). Il peut être renforcé par l'utilisation conjointe d'un gel lubrifiant, spermicide. Il est préconisé chez les jeunes d'utiliser la double méthode contraceptive, préservatif et pilule, afin d'assurer à la fois l'action contraceptive et la protection contre les MST.

▸ Préservatif féminin

C'est une gaine en polyuréthane (Femidom®) qui tapisse la paroi vaginale. Elle est munie d'un anneau à chaque extrémité, l'une fermée, l'autre pas. Ce préservatif lubrifié est à usage unique. Tous les lubrifiants sont compatibles.

▸ Cape contraceptive

À usage unique, elle est constituée d'une petite cupule en silicone non allergisante ; elle coiffe le col de l'utérus. Il est préconisé d'utiliser un spermicide conjointement pour assurer une complète protection mécanique. Cette méthode contraceptive est à proscrire chez les jeunes car elle est contraignante, difficile à appréhender, coûteuse.

▸ Diaphragme

Il représente une espèce de calotte hémisphérique constituée de latex, placée sur un anneau souple pour permettre son entrée dans le vagin. Cette méthode n'est plus très utilisée.

Contraception intra-utérine

▸ Stérilet ou dispositif intra-utérin (DIU)

Le *mécanisme d'action* majeur du DIU au cuivre est une réaction inflammatoire endométriale empêchant l'implantation de l'œuf fécondé. Celui du stérilet hormonal ne provoque pas d'inflammation mais une atrophie endométriale, un épaississement du mucus cervical qui devient imperméable aux spermatozoïdes.

Le stérilet présente de nombreuses contre-indications et interactions médicamenteuses comme la grossesse, les affections utérines, les infections pelviennes, les malformations utérines, les anticoagulants, les anti-inflammatoires à forte dose, etc.

Sous stérilet, les règles peuvent être plus abondantes et douloureuses. En cas d'hémorragie importante et de douleurs persistantes, une consultation médicale s'impose. Attention aussi à la perte de poids importante qui peut modifier le placement du stérilet dans la cavité utérine.

▸ Tampon

Le tampon vaginal médicamenteux présente un mécanisme d'action triple : l'occlusion de l'orifice cervical, la libération du spermicide, l'absorption du sperme. Il peut être utilisé en adjuvant d'une méthode contraceptive locale, en contraception épisodique ou après un accouchement. L'efficacité du dispositif est d'autant plus fiable que le mode d'utilisation est scrupuleusement respecté.

Pansements

Coton cardé

Il est constitué de fibres d'origine végétale hydrophobes car recouvertes de cire. La fibre écrue est cardée pour orienter les poils dans le même sens. Le coton cardé s'utilise essentiellement en pansement compressif, enveloppant, sans contact direct avec la plaie.

Coton hydrophile

Il a été blanchi, débarrassé des matières grasses qui entourent les fibres et qui rendent le coton cardé hydrophobe : il devient hydrophile.

Gaze hydrophile

Il s'agit d'un tissu constitué de fils provenant du coton respectant des normes inscrites à la *Pharmacopée* comme le poids au m^2, le duitage (nombre de fils au cm^2), la force à la rupture, le PH, le temps d'immersion, etc. On cite : la bande de gaze (maintien), la mèche de gaze, la gaze accordéon, la compresse de gaze (absorption, protection), la compresse de gaze oculaire présentée sous forme de rondelles stériles en emballage individuel

Pansement de maintien

Il s'agit d'un article non médicamenteux recouvert de matière adhésive ou non, permettant de fixer le matériel de pansement sur la peau. On distingue :

Les formes adhésives :

- le microporeux : hypoallergénique, adhésif, non tissé, présenté en rouleau (Micropore®) ;

- le tissé : hypoallergénique, adhésif, destiné au maintien (Albuplast®) ;
- le plastifié : utilisé en pansement occlusif (Blenderm®).
- à base d'acrylique : le pansement est moins adhésif, moins allergisant, aéré, non tissé. Il est préféré pour les peaux fragiles (Mefix®).

Les formes non adhésives :

- à base de caoutchouc : présenté en bande aérée cohésive (Coheban®) ;
- à base de résine, plâtre, pour immobilisation en chirurgie (Scotchcast®).

Pansement américain

Il s'agit d'un complexe non adhérent à la plaie qui permet l'absorption et la diffusion des exsudats même en cas de forte viscosité. La partie médiane est constituée de cellulose. Il est non adhérent à la plaie face interne, hydrophobe mais perméable à l'air face externe (Zetuvit®).

Filet tubulaire

Il est extensible, léger, aéré, en jersey ou polyamide ; il maintient la compresse sans la coller ou la comprimer. Une échelle de taille de 0,5 à 8 mm permet de multiples utilisations (Surgifix®).

Suture cutanée adhésive

Elle est destinée aux plaies simples, en première intention ou après ablation des fils ou agrafes, aux plaies opératoires en association ou après ablation des fils ou agrafes. Elle se présente sous forme de bandelettes adhésives stériles aérées à haute tolérance cutanée. L'adhérence doit être parfaite.

Nota : une colle simple d'utilisation, est de plus en plus courante en urgence : Dermabond®. La colle stérile polymérisée au contact de la plaie, forme une pellicule adhésive antimicrobienne qui maintient les berges de la plaie accolées.

Pansement hydrocolloïde

On recense de nombreux types de pansement répondant aux différentes phases de la cicatrisation. La plupart de ces pansements sont à laisser en place plusieurs jours. Ils sont hydrophobes mais laissent passer l'oxygène.

Les différentes phases de cicatrisation d'une plaie sont :

- la nécrose (noire), il faut déterger ;
- la phase fibrineuse (jaune), il faut absorber ;
- le bourgeonnement (rouge), à favoriser ;
- l'épithélium (rose), à reconstituer.

Le pansement hydrocolloïde active l'humidité de la plaie pour favoriser la cicatrisation. Il est constitué d'un support en polyuréthane à l'extérieur et carboxylméthylcelluloseà l'intérieur. Il forme un gel au contact des exsudats, comble la plaie, maintient l'humidité, favorise la cicatrisation. Il s'utilise au stade de la détersion comme de la cicatrisation (Comfeel®, Duoderm®, Algoplaque®).

L'alginate est utilisé pour les plaies exsudatives et hémorragiques (Comfeel®, Seasorb®).

Pansement hydrocellulaire

Il est présenté sous forme de mousse absorbante en polyuréthane, est préféré pour les plaies exsudatives, en bourgeonnement, en phase de cicatrisation. Il absorbe, main-

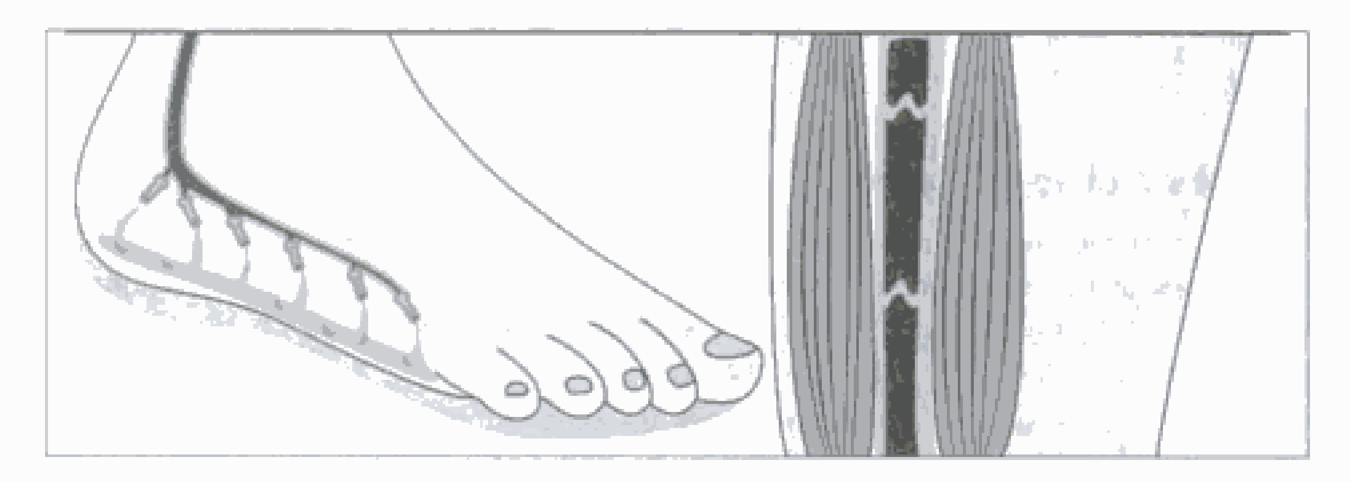
tient le milieu chaud et humide, protège la plaie. Il est hautement perméable à l'air et à la vapeur d'eau (Tielle®, Biatain®, Allevyn®).

Contention veineuse

Le cœur propulse le sang dans les artères pour alimenter les muscles et les organes en oxygène et nutriments. Le sang appauvri doit ensuite remonter. La pompe cardiaque n'étant pas suffisante pour assurer le retour, d'autres phénomènes, comme la pression de la plante du pied sur le sol, expulsent le sang vers le haut.

Le dysfonctionnement des veines superficielles est la principale cause de l'insuffisance veineuse (15 à 20 % du réseau) ; on cite alors la petite et la grande saphène (externe et interne). Elles comportent de nombreuses valvules permettant de chasser le sang vers le cœur et les poumons où il se charge en oxygène.

Fig. 11. **L'insuffisance veineuse. Le retour du sang vers le cœur.**



La contention veineuse est le traitement de base de l'insuffisance veineuse. Le principe est d'appliquer une pression sur la surface de la peau pour chasser le sang des veines superficielles vers les veines profondes. Ainsi, le port d'une contention procure un confort de vie chez le patient présentant une maladie veineuse. Les bas et collants de contention sont conçus de manière à exercer une pression dégressive vers le haut de la jambe, pression définie en fonction du modèle choisi. Cette pression sur la jambe exerce la même activité que celle des muscles, s'opposant à la dilatation des veines superficielles et au développement de l'œdème favorisant ainsi le débit sanguin vers le cœur.

Les bas et collants à varice sont aujourd'hui des produits de qualité très élaborés tant sur le plan technique qu'esthétique. Ils sont adaptés à la pathologie, à la morphologie et aux impératifs de chacun. Ils s'utilisent en cas de station debout (piétinement) ou assise (voyage, bureau). On distingue :

Bas, collants et chaussettes de contention

Ils sont remboursés par les organismes sociaux (classe I, II, III) lorsqu'ils sont prescrits par un médecin chez un patient souffrant d'une pathologie circulatoire.

Classe	I	II	III	IV
Pression à la cheville	10 à 15 mm Hg	15 à 20 mm Hg	20 à 36 mm Hg	> 36 mm Hg
(mm Hg : unité de pression équivalente par une colonne de 1 mm de mercure)				

Bas, collants et chaussettes antifatigue

Ils sont dits « de maintien » et s'utilisent librement par les personnes devant travailler debout ou effectuer des voyages. Ils exercent une pression inférieure à celle de la classe I.

Bande de contention souple adhésive

Élastique en longueur, de bonne tolérance cutanée, elle est utilisée dans la contention articulaire, pour les entorses et les tendinites, en pansement, pour la réduction des œdèmes, etc. (Biplast®, Elastoplaste®).

Bande de contention veineuse graduée

Elle est élastique en tous sens, permet une contention faible dans l'insuffisance veineuse superficielle ou une contention forte dans la thrombose veineuse profonde (Phlebogib®).

Thermomètres

Thermomètre médical

Il permet de mesurer la température rectale, buccale ou axillaire du corps humain. Pour ce thermomètre en verre, fragile et fiable, on différencie le bout effilé du bout olivaire (adulte et enfant). Depuis mars 1999, les thermomètres ne contiennent plus de mercure mais un alliage beaucoup moins toxique à base de gallium, d'indium et d'étain.

Thermomètre frontal

Il assure une prise de température simple et rapide au niveau du front. Le dispositif frontal est constitué de cristaux liquides qui changent de couleur en fonction de la température, mais l'efficacité est relative en l'absence de précision suffisante.

On distingue le thermomètre frontal à infrarouge, performant et rapide, d'une précision élevée, garantissant une excellente fiabilité. Sa forme ergonomique assure un parfait confort, l'affichage à cristaux liquide facilite son utilisation.

Thermomètre électronique

Il mesure la température buccale, axillaire et rectale des adultes ou des enfants. Il est caractérisé par l'affichage à cristaux liquides de la température.

Thermomètre auriculaire

Il relève la température au niveau de la membrane du tympan à l'aide d'embouts coniques à usage unique qui optimisent l'hygiène du conduit. Il est simple, sûr et précis. La lecture de la température s'affiche lisiblement sur des cristaux liquides.

Poches de recueil pour stomie

Une stomie est un abouchement chirurgical, donc volontaire, d'un viscère ou organe creux à la paroi externe du corps.

Stomies digestives

L'entérostomie (ou stomie intestinale) comprend : la colostomie, l'iléostomie, la jéjunostomie.

▸ Colostomie

C'est la plus fréquente des entérostomies : le côlon (gros intestin) est relié à la paroi abdominale. On distingue :

- la colostomie provisoire (souvent droite et transverse) qui permet de protéger une suture digestive, de mettre au repos une inflammation digestive (colites aiguës, diverticules), d'éviter un obstacle mécanique ;
- la colostomie définitive (souvent gauche et terminale) qui fait suite à l'ablation du rectum et du sigmoïde en cas de tumeurs.

▸ Iléostomie

Elle consiste en l'abouchement de l'iléon, troisième partie de l'intestin grêle, à la paroi abdominale. Les principales origines de l'intervention chirurgicale sont les polypes, la rectocolite ulcéro-hémorragique, etc.

▸ Jéjunostomie

Il s'agit de l'abouchement du jéjunum, seconde partie de l'intestin grêle, à la paroi abdominale. La jéjunostomie n'est pas destinée à l'évacuation des matières mais à l'alimentation du malade dont la partie haute du tube digestif n'est plus fonctionnelle.

▸ Matériel

La *poche pour entérostomies* est destinée à récolter les matières fécales et gaz émis par le tube digestif. On distingue :

- La *poche pour colostomie* est une poche fermée (émission de gaz), munie le plus souvent d'un filtre de dégazage, d'un orifice adapté à la stomie. Un système de fixation en permet le maintien.
- La *poche pour iléostomie* est vidable (émission importante de selles liquides) ; elle est équipée d'une fermeture par clamp.

Nota : dans le cadre de certaines colostomies droites, les selles particulièrement liquides permettent l'utilisation du matériel habituellement réservé aux iléostomies.

Fig. 12. **Poche pour colostomie**



Fig. 13. **Poche à iléostomie**



mittent, occasionné par une rétention urinaire, peut être mis en place par une infirmière diplômée d'État ou le patient lui-même. Le recueil d'urine à la sortie de la sonde est effectué par un collecteur d'urine vidangeable ou non, ambulatoire ou fixe.

L'incontinence moyenne chez l'homme peut se traduire par un simple *étui pénien* placé sur la verge raccordée par une tubulure à la poche de vidange. La rétention urinaire est d'abord traitée par le sondage, l'étui pénien, les poches, mais peut aussi nécessiter l'usage de protections à usage unique en relais.

Fig. 15. **Poche collecteur d'urine**



Fig. 16. **Etui pénien**



Drainage passif

On utilise l'alèse de lit en caoutchouc ou en cellulose pour traiter l'incontinence d'effort, l'incontinence comportementale chez le sujet âgé, l'énurésie chez le jeune.

Les garnitures périodiques pour femme, protège-slips, serviettes, etc. et les coquilles pour homme traitent l'incontinence légère.

Le change anatomique, la couche droite traversable ou intraversable maintenue par un slip filet ou une culotte plastique ainsi que le change complet, protection majeure avec ceinture élastique à la taille et barrière antifuite sont utilisés dans les incontinences fortes et/ou fécales. On relève plusieurs degrés d'absorption en fonction de l'incontinence et des périodes de la journée.

Autotests

Contrôle de la glycémie

Il permet de déterminer la glycémie chez le diabétique. Ce dernier se pique l'extrémité d'un doigt à l'aide d'un stylo autopiqueur sur lequel s'insère une lancette, changée à chaque opération. Il recueille la goutte de sang sur une bandelette, une électrode ou un capteur, qu'il introduit dans un lecteur de glycémie spécifique à celle ou celui-ci. Le diabètique insulino-dépendant emploie une seringue ou un stylo injecteur d'insuline.

Surveillance urinaire

Elle permet avec l'aide de bandelettes ou de comprimés réactifs de contrôler le sucre, l'acétone, les protéines, le sang, les leucocytes, etc. dans les urines.

Test de grossesse

Il permet de détecter l'hormone gonadotrophine chorionique (HCG) au niveau urinaire. Lors d'une grossesse normale, le taux de HCG augmente à partir du neuvième jour de

grossesse pour atteindre le maximum au deuxième mois. Le diagnostic de grossesse peut se faire par la patiente elle-même à partir des urines, les tests principaux réagissent à partir du premier jour de retard de la date présumée des règles (sensibilité 50 U/L). Il peut exister (malgré 99 % de fiabilité) des fausses réactions dues à un médicament ou à un pH urinaire trop élevé, etc.

Test d'ovulation

Il détermine le moment de la ponte ovulaire afin de connaître la phase de fécondité de la femme. Le principe est une réaction immunologique utilisant des anticorps LH (hormone lutéinisante) à partir de l'urine. Le cycle étant de 28 jours, le premier test s'effectue à partir du onzième jour (période de fécondabilité).

Test d'alcoolémie

Il permet une détection du taux d'alcool dû à l'imprégnation alcoolique dans l'air expiré.

Autres tests

Il existe aussi le test de dosage du cholestérol total, celui du sang dans les selles, etc.

Produits pour l'entretien et l'application des lentilles de contact

Les lentilles de contact, en raison de leur confort de port amélioré et de la simplification des différentes étapes de leur entretien, font un nombre d'adeptes grandissant. Il existe deux types de lentilles.

Lentilles souples

Elles sont fines et confortables, hydrophiles, perméables à l'oxygène, elles corrigent l'astigmatisme, la myopie. On distingue les traditionnelles (durée de vie de deux à trois ans), celles à remplacement fréquent (durée de vie de trente jours) et les jetables (durée de vie de sept à quinze jours).

Lentilles rigides

Flexibles ou semi-flexibles, elles sont perméables à l'oxygène ; les dures sont imperméables. Elles sont beaucoup moins utilisées que les souples.

Manipulation

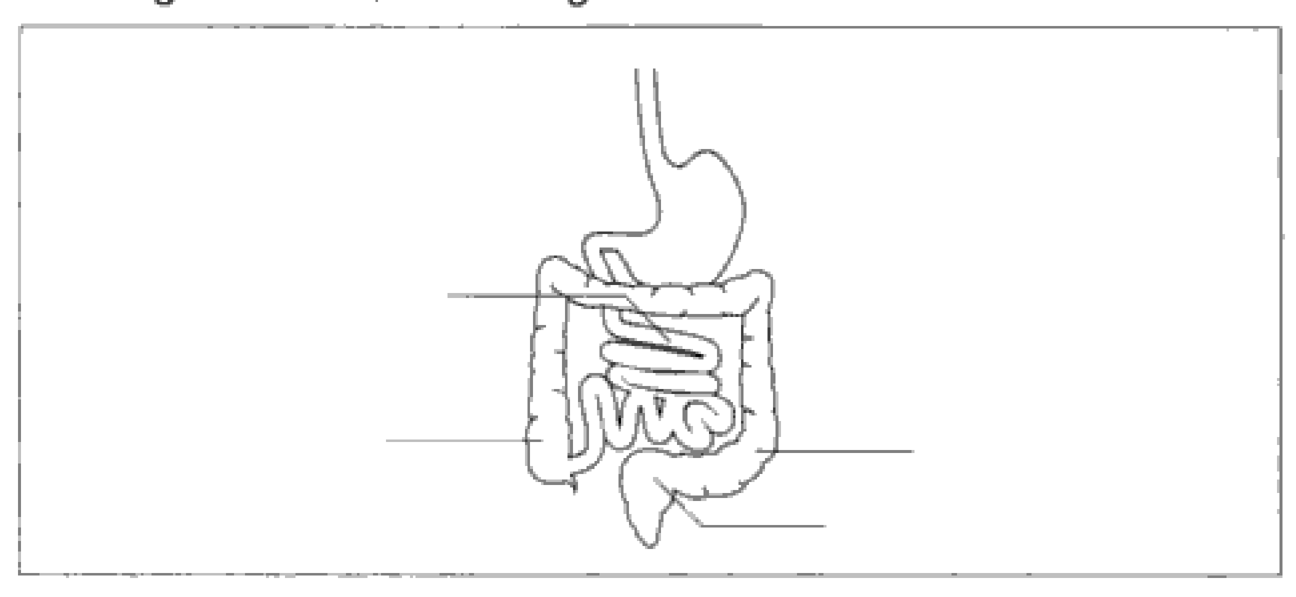
Le succès des lentilles ne doit pas faire oublier qu'un *entretien* soigneux et rigoureux reste indispensable pour éviter les amas de mucus, lipides apportés par les larmes et les agents extérieurs. Ces dépôts favorisent la contamination de micro-organismes pouvant entraîner une infection oculaire : le *nettoyage* élimine les molécules de lipides et protides avant quelles ne deviennent des dépôts, il prépare la décontamination chimique, physique ou oxydative qui a pour but de tuer les bactéries et les champignons. Le *gommage* mécanique de la lentille entre la paume de la main et la pulpe de l'auriculaire (endroits où la peau est la plus douce) suffirait à éliminer 90 % de ces résidus. Il doit durer quinze à vingt secondes pour les lentilles souples, moins pour les lentilles rigides. Le *trempage* prolonge la *décontamination* chimique (chlorhexidine, benzalkonium), oxydante (eau oxygénée) ou physique (ultrasons, chaleur) et *réhydrate* la lentille. Le *rinçage* est obligatoire après chaque opération : il libère les résidus décollés et élimine les décontaminants. La *déprotéinisation* s'effectue une fois par semaine.

APPLICATIONS PRATIQUES

■ *Questions*

1. Les stomies

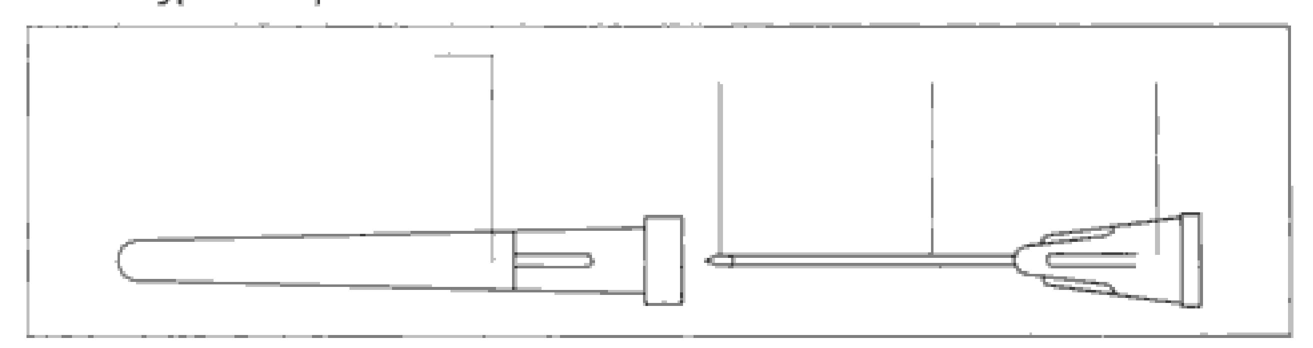
a) Localisez sur le schéma les principales stomies digestives (présence d'un intrus) : colostomie transverse, urétérostomie, colostomie droite (ascendante), sigmoïdostomie, colostomie gauche.



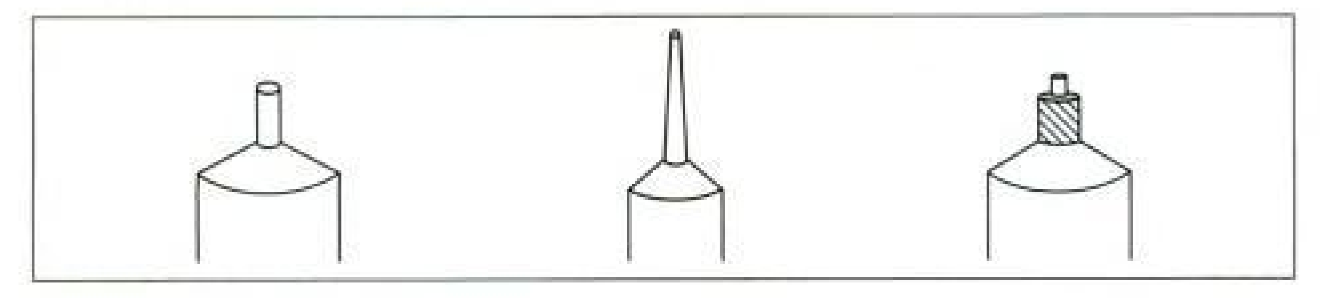
b) Comment appelle-t-on la stomie urinaire ?
c) Citez une pathologie justifiant une urétérostomie.
d) Expliquez le terme « entérostomie ».
e) Citez quatre stomies digestives.
f) Pour quelles raisons les poches pour iléostomie et colostomie sont-elles conçues différemment ?
g) Citez une pathologie justifiant une iléostomie.
h) Suite à une pathologie digestive, un client subit une intervention. Afin d'accélérer la guérison, il est appareillé pour une stomie provisoire. Expliquez le rôle de cette stomie et citez deux pathologies nécessitant cette opération chirurgicale.
i) Quel est l'intérêt du charbon contenu dans une poche à colostomie ?
j) Quelles sont les caractéristiques nécessaires pour délivrer une boîte de poches pour colostomie ?
k) Quel matériel délivre-t-on pour une irrigation colique ?

2. Les aiguilles

a) Complétez le schéma à l'aide des termes suivants (attention aux intrus) : biseau, aiguille de Huber courbe, ailette, capuchon, embase, canule, aiguille hypodermique.

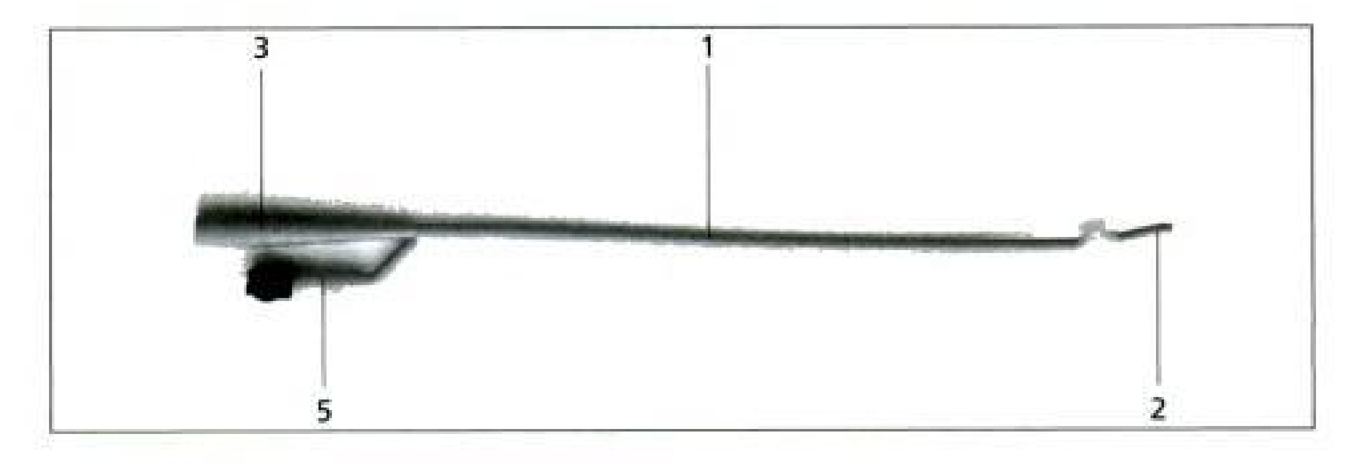


b) Illustrez les embouts de seringue.

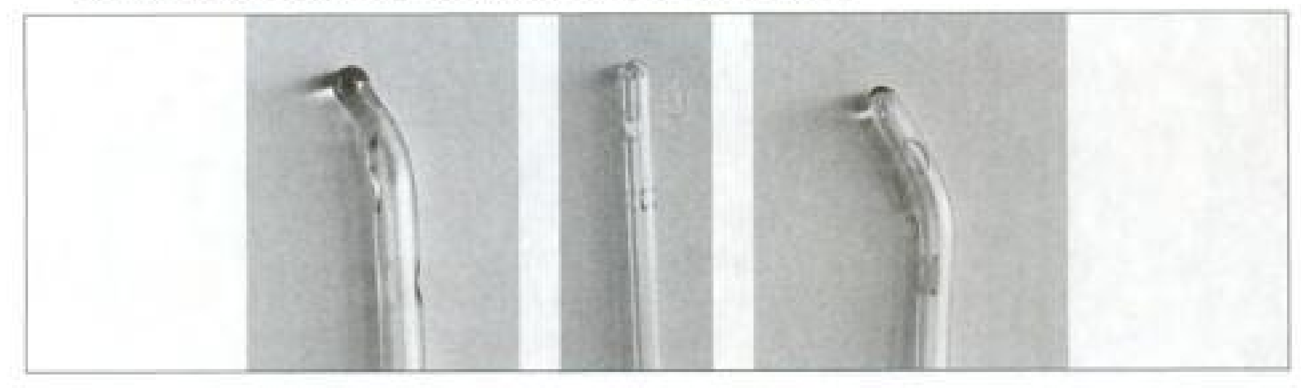


c) Quelle est la partie qui distingue une seringue 2P d'une seringue 3P ? Quelles sont les qualités et caractéristiques de cette pièce ?
d) Pour quelle raison utilise-t-on des seringues Luer-Lock avec le pousse-seringue ?
e) Que signifie le terme « emploi extemporané » ?
f) Un client demande une boîte de seringues pour allergènes, que peut-on proposer ?
g) Peut-on utiliser une seringue à tuberculine pour faire une injection d'insuline ? Justifier votre réponse.
h) Un client demande des seringues pour administrer des médicaments injectables en IM. Que peut-on délivrer ?
i) Donnez un synonyme de seringue à embout de sonde.
j) Donnez un synonyme de seringue à verrou.
k) Un client demande une seringue pour nutrition entérale. Que faut-il délivrer ?
l) Quelles sont les trois parties qui composent une seringue 3P ?

4. **Les sondes**
   a) Complétez le schéma à l'aide des termes suivants (attention aux intrus) : canule, sonde vésicale de Nelaton, sonde à ballonnet dite « de Foley », embase, godet, compte-gouttes, embout proximal, extrémité distale, corps de la sonde, canal de gonflage du ballonnet.



   b) À quelles sondes correspondent ces embouts ?



b) Tableau complété.

Aiguille	Longueur	Diamètre	Couleur
IM	40 mm	8/10 mm	Verte
IV	30 mm	7/10 mm	Noire
SC	25-30 mm	6/10 mm	Bleue
ID	16-25 mm	5/10 mm	Orange

c) La couleur de l'embase détermine le diamètre de l'aiguille.

d) La gauge est une unité qui caractérise le diamètre extérieur des aiguilles, des cathéters, des microperfuseurs. Elle varie de 8 à 30 mm, ce qui correspond à une variation de 4 à 0,30 mm. Plus la gauge est élevée, plus le diamètre extérieur est petit.

e) On peut délivrer une aiguille 30 mm,7/10e.

f) Les aiguilles lancettes sont destinées à prélever une goutte de sang, mais pas à injecter un liquide ; le biseau est triple.

g) L'aiguille de Huber se distingue par son biseau à forme tangentiel (légèrement courbe au dos du biseau).

h) L'aiguille de Huber à biseau tangentiel permet un grand nombre d'injections dans la membrane de la chambre de perfusion veineuse.

i) Les ailettes du microperfuseur ou aiguille butterfly permettent de mieux appréhender ou fixer le dispositif.

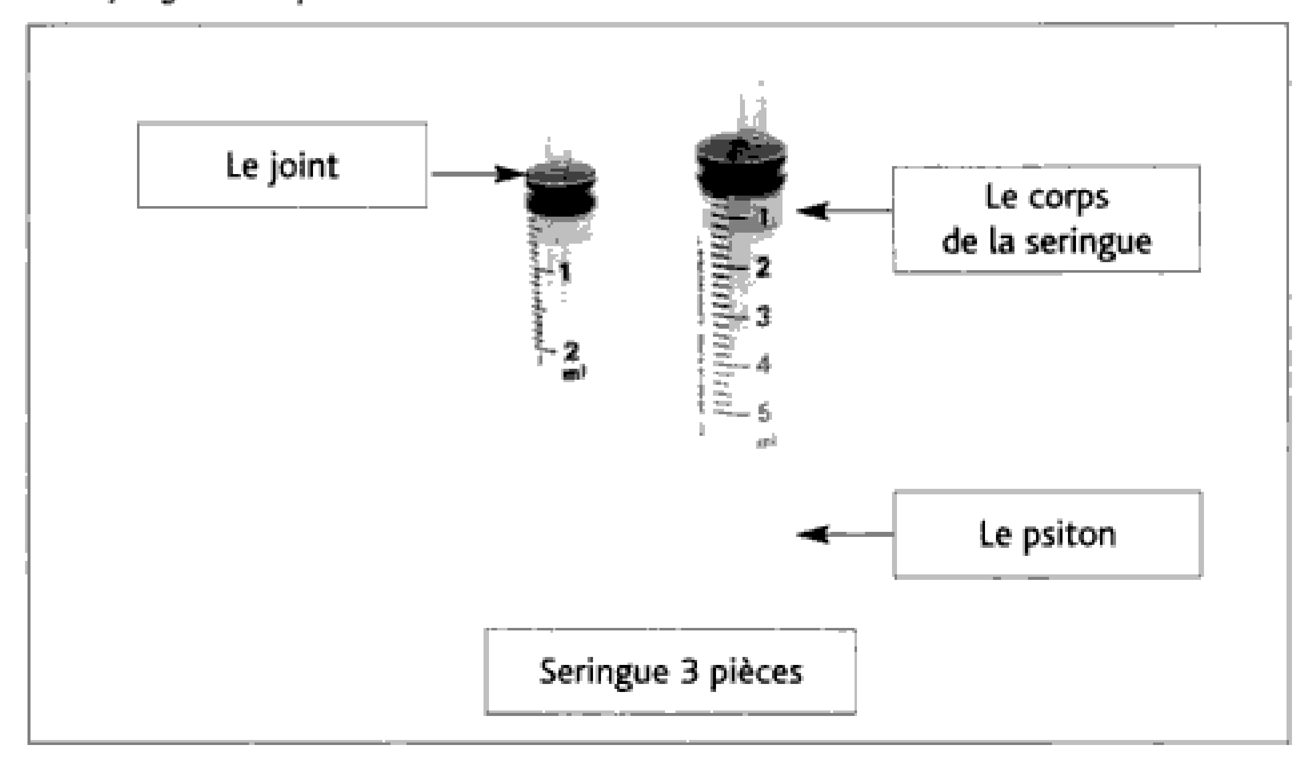
j) Les précisions nécessaires à la délivrance d'une aiguille sertie sont : la nature et la grosseur du fil, la forme de l'aiguille, sa longueur.

k) L'aiguille spinale ou intrarachidienne, ou rachianesthésie ou aiguille à ponction lombaire ou aiguille de Laborde, aiguille de Quincke-Babcock, etc.

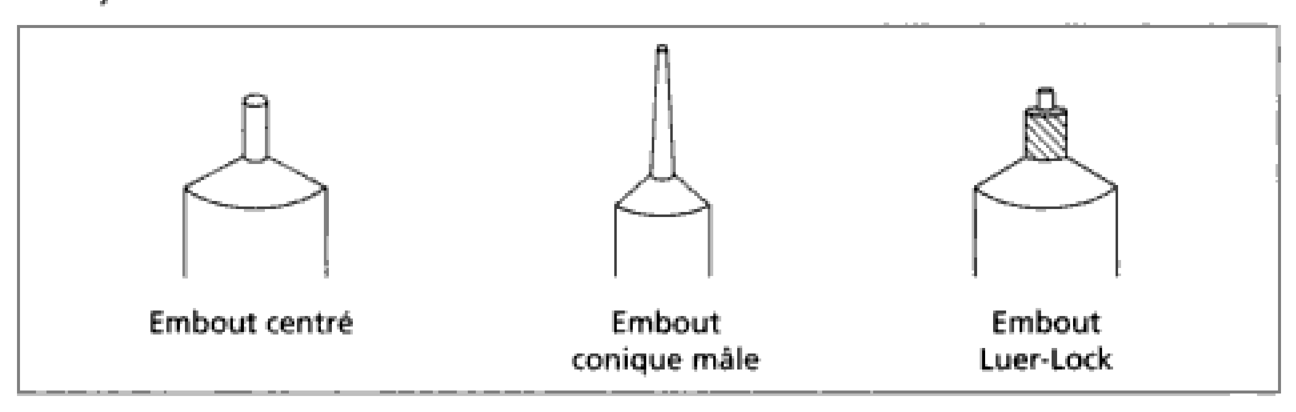
l) Il est nécessaire de demander au client s'il dispose du matériel complémentaire pour réaliser convenablement une prise de glycémie : le stylo autopiqueur, sur lequel on adapte la lancette de même marque, les bandelettes, électrodes, capteurs, etc. le lecteur de glycémie, le matériel de désinfection : alcool, coton. S'il est insulinodépendant, il a besoin d'un stylo injecteur d'insuline, des aiguilles pour stylo, de l'insuline. Le patient peut noter ses résultats de glycémie sur un carnet destiné spécialement à cet usage.

3. *Les seringues*

a) Figure complétée.



b) Embouts.



c) Un joint en élastomère disposé sur le piston assure un meilleur va-et-vient et une étanchéité totale. Le joint en élastomère synthétique inerte garanti sans latex minimise les risques d'interactions avec le produit injecté.

d) La seringue à verrou montée sur le pousse-seringue assure une meilleure étanchéité du système du fait de son embout à verrou vissé sur la tubulure.

e) Le terme « extemporané » signifie « qui se fait sur le champ ». En ce qui concerne les dispositifs médicaux, signifie « à usage unique ».

f) On peut proposer des seringues à tuberculine (à usage SC).

g) La seringue à tuberculine transparente ne présente pas une graduation en UI, donc non utilisable pour l'injection d'insuline.

h) On propose des seringues 3P stériles, montées en 40,8/10e, 2 ou 5 mL suivant la quantité de liquide à injecter.

i) Seringue de gavage, seringue à embout conique.

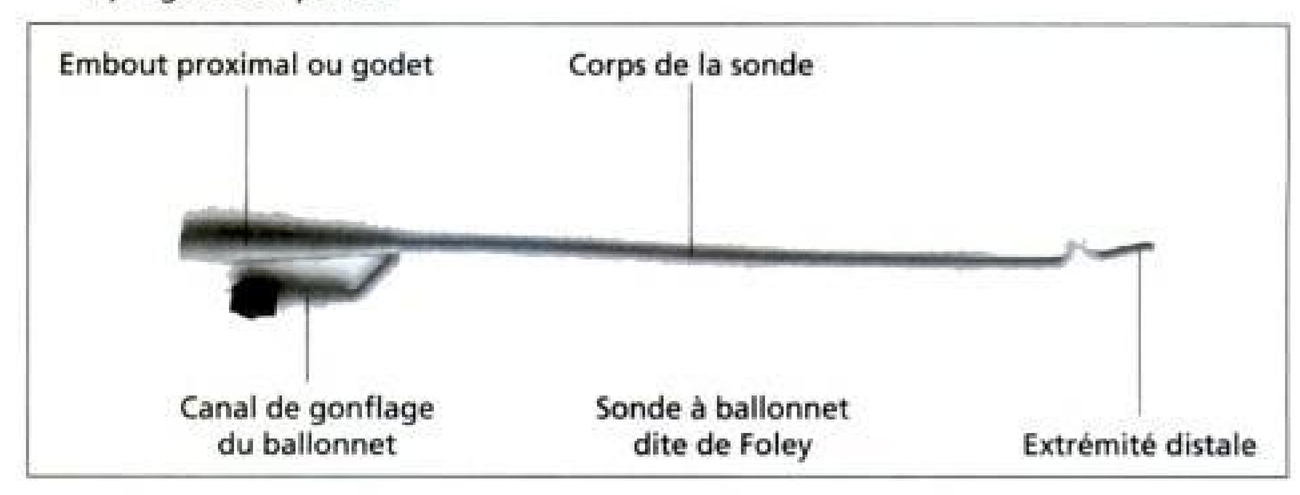
j) Seringue Luer-Lock.

k) On délivre une seringue à embout de sonde.

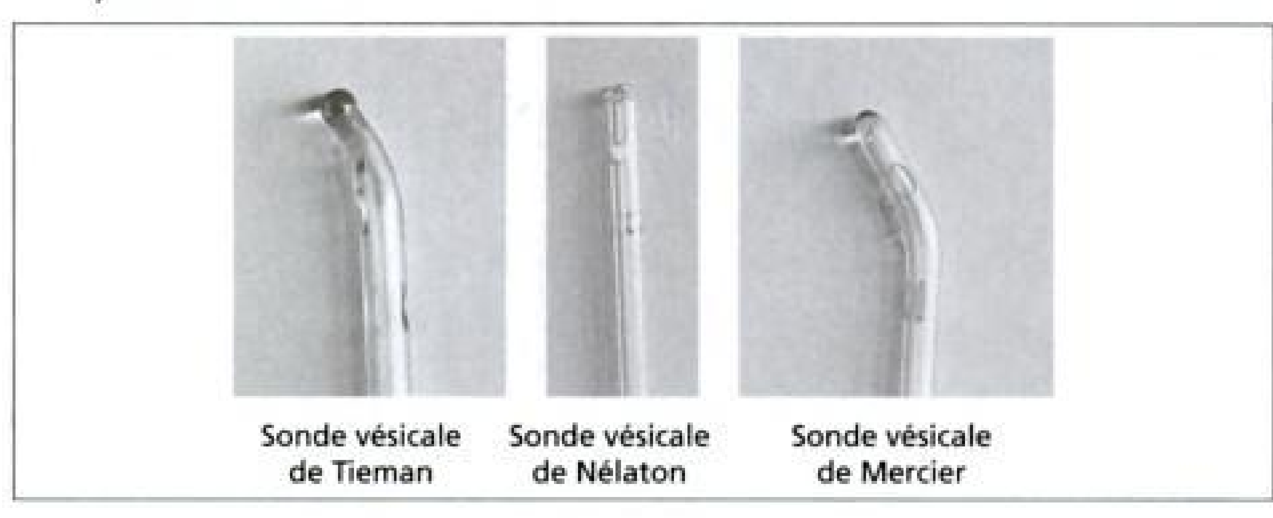
l) Le corps *de la seringue transparent, gradué, etc., le* piston *sur lequel est fixé le* joint *en élastomère.*

4. *Les sondes*

a) *Figure complétée.*



b) *Sondes.*



c) *La partie distale est reliée à l'organe.*

d) *La partie proximale ou godet est manipulée par l'utilisateur.*

e) *La tête de la sonde ou partie distale.*

f) *Le godet ou partie proximale de la sonde permet de relier le dispositif à une tubulure d'évacuation (urinaire), d'administration (aliment, lavement médicamenteux) ou à une seringue à embout conique (aliment, médicament).*

g) *Le diamètre extérieur des sondes est représenté en CH = 1/3 mm (synonyme : FG (French Gauge).*

h) *Une sonde courte (femme) Nélaton CH 6 ou CH 8.*

i) *Oui.*

j) *La sonde vésicale de Foley est utilisée pour un sondage continu, à demeure.*

k) *La sonde vésicale longue dite « de Mercier » est destinée à une personne de sexe masculin.*

l) *La sonde gastro-duodénale peut être reliée à une tubulure pour alimentation, une seringue.*

5. *L'aérosolthérapie, l'oxygénothérapie,*

a) *Simple et pratique, la sonde lunette est le moyen de raccordement le plus utilisé à domicile. Il existe deux modèles, l'un à branches, l'autre à coulant. La sonde nasale est plus utilisée à l'hôpital car elle nécessite une mise en place plus délicate.*

i) *Le risque le plus sérieux encouru est l'infection de l'émergence ou du tunnel sous-cutané liée à un non-respect des règles d'hygiène lors de manipulations. Les signes se révèlent par une rougeur, une inflammation, un écoulement, etc. La douleur peut être aussi d'origine veineuse (occasionnée par la pause du cathéter ou par un simple déplacement du cathéter, etc.).*

j) *Le cathéter court de veine se compose d'une aiguille guide à l'embase transparente et au biseau triple, d'un protecteur rigide du cathéter proprement dit : matériau synthétique en polypropylène à l'extrémité distale profilée étant relié par l'extrémité proximale au système d'injection ou de perfusion Luer-Lock, d'un bouchon obturant le cathéter entre deux interventions.*

7. *Les pansements*

a) *Le coton cardé est un isolant, il ne doit pas se trouver en contact avec la plaie, il n'est ni purifié ni hydrophile.*

b) *Plumasseau, s.m. terme de chirurgie ; arrangement de plusieurs brins de charpie, qui se fait beaucoup plus large qu'épais, propre à être mis dans une plaie ou à la couvrir. Les plumasseaux doivent être proportionnés à la grandeur de la plaie. Ce mot vient du latin pluma, plume ; parce que les Anciens cousaient des plumes entre deux linges pour le même usage. Ce terme est utilisé pour identifier des pansements américains.*

c) *Intérêt de l'hygiène : prévention des maladies : sida, hépatite, germes, etc. Désinfection du matériel de secourisme. Le port des gants est obligatoire pour le soignant. Désinfection de la plaie, stopper l'hémorragie si nécessaire (n'utiliser qu'un antiseptique pour éviter les incompatibilités médicamenteuses : chlorées, mercurielles, iodées, etc.). S'assurer de la profondeur et de la longueur de la plaie pour appliquer une suture cutanée adhésive ou orienter vers un médecin.*

d) *La nécrose (noire), la fibrine (jaune), le bourgeonnement (rouge), l'épidermisation (rose).*

e) *Il est important de bien évaluer la plaie : mesurer le risque d'infection, la douleur du patient, la nature de la plaie, de vérifier s'il y a présence de nécrose. La détersion est nécessaire si la plaie est noire, l'absorption est importante si la plaie est jaune, il ne faut nettoyer, rincer, désinfecter que si nécessaire, absorber si besoin et hydrater pour maintenir le milieu humide favorable à la réparation cutanée. Pour ramollir une nécrose, on utilise un pansement gras ou hydrogel ; pour absorber, il est conseillé d'utiliser les alginates ou hydrocellulaires, les hydrocolloïdes peuvent s'utiliser à toutes les étapes.*

f) *Le duitage : quantité, ensemble de fils d'un centimètre de trame de gaze, de tissu, etc.*

g) *Liste des produits et prestations remboursables.*

h) *Un pansement non médicamenteux peut être composé d'un sparadrap, de divers matériaux comme la gaze, la résine, la gomme. Il est adhésif ou pas. Ex. : Cicaplaie® pansements stériles, Coheban®, Blenderm®, etc. Un pansement médicamenteux contient un principe actif permettant d'être utilisé en soins lors de plaie superficielle Urgo Multi-Extensible 1 m × 6 cm (benzalkonium chlorure), Stop hémo® pansements stériles hémostatiques et cicatrisants (alginate de calcium), etc.*

i) Il n'y a rien à faire sauf vérifier s'il y a une infection. Le stade hyperplasique est intense, dure d'un à trois mois, est accompagné de démangeaisons dues à la cicatrisation. Ce n'est qu'après ce stade que la cicatrice devient blanche et non évolutive.

j) Le collant dit « de maintien » s'utilise librement pour prévenir une lourdeur veineuse, un œdème lors d'un travail debout, une position assise immobile prolongée, etc. Il existe en 140, 70, 40 deniers suivant l'importance des maux. Le collant dit « de contention » peut être prescrit par un médecin chez un patient souffrant de pathologie circulatoire. Il est remboursé par les organismes sociaux. Il existe en quatre classifications : classe I, II, III et IV suivant la pathologie.

8. *Les poires, canules, contraceptifs, autotests*

a) L'énéma ou poire à double embout.

b) On demande à la maman si l'enfant a mal aux oreilles (antalgique, AINS), si l'oreille coule, etc. (médecin) ou si simplement il a les oreilles bouchées : lavage auriculaire (Audispray®, etc. 1 à 2 fois par semaine) ou Cérulyse® et poire effilée n° 2 (lavage à l'eau tiède après avoir instillé 1 à 3 fois par jour Cerulyse® pendant 3 jours).

c) Le bock à douche se compose d'un récipient en plastique gradué, *muni d'un œillet de fixation sur lequel se fixe un* tube en plastique *souple appelé « tube à douche », d'un* robinet en plastique *placé au milieu ou à une extrémité du tube, d'une* canule à lavement *terminant le dispositif.*

d) On note quelques accessoires pour l'entretien de la canule trachéale : les compresses métallines qui exercent une activité antibactérienne et anti-inflammatoire, disposée sous la canule trachéale, le côté argenté sur la peau. Un écouvillon (petit goupillon) est nécessaire pour le nettoyage de la canule, une bavette de protection, un protège-douche pour l'hygiène quotidienne.

e) Le condom.

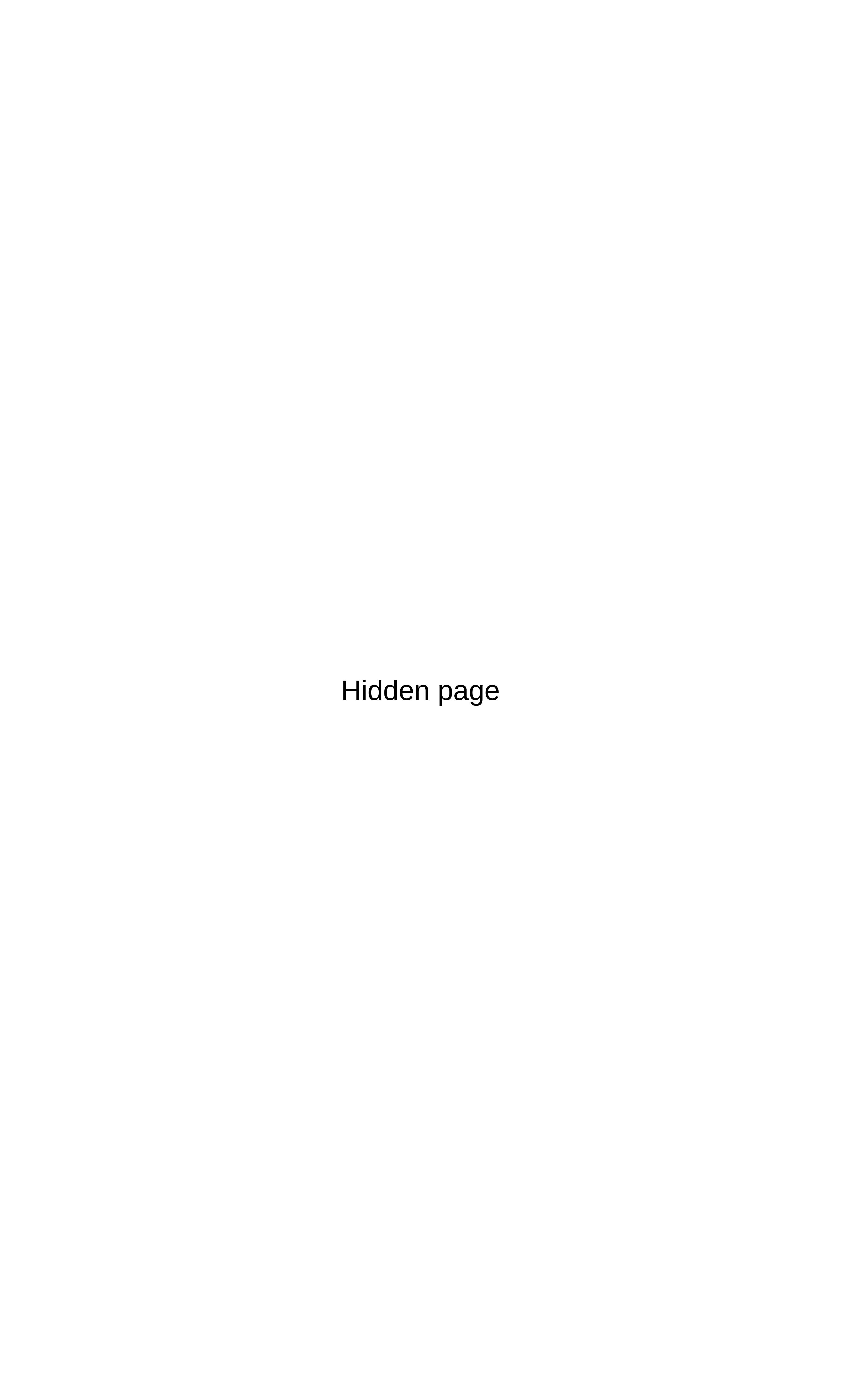
f) Dispositif intra-utérin.

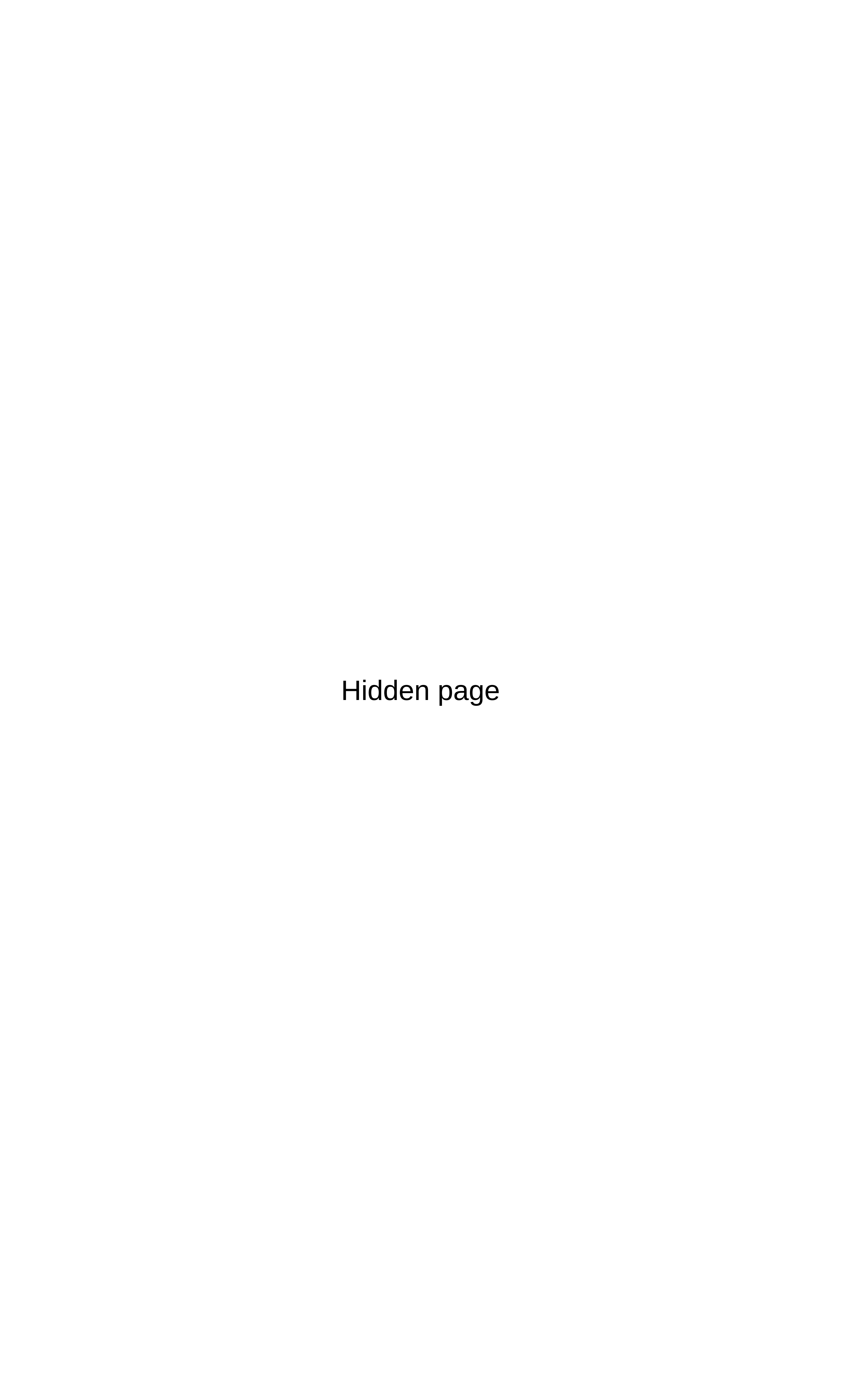
g) Les AINS en traitement long cours (plus de huit jours), les immunosuppresseurs, les anticoagulants. Le stérilet à réserve de lévonorgestrel libère un progestatif en continu. Il est assimilé à une contraception hormonale. Il faut faire attention aux thromboses veineuses profondes, aux migraines avec signes neurologiques, au cancer du sein, aux affections hépatiques, aux cardiopathies ischémiques à l'usage concomitant des médicaments inducteurs enzymatiques.

h) Occlusion de l'orifice, libération du spermicide, absorption du sperme.

i) Le test d'ovulation Persona® (test urinaire) a pour but de déterminer le moment de la ponte ovulaire afin de connaître la phase de fécondabilité de la femme (11e au 17e jour du cycle), la méthode des températures, la méthode de Billings (épaississement de la glaire cervicale), la méthode Ogino-Knaus (cycle régulier).

j) Le test de la glycémie, du cholestérol, dépistage des anomalies de la vue par le biais d'un appareil Essilor, sevrage tabagique à l'aide du test de la dépendance au tabac (le test de Fagerström), doublé parfois d'un test au carboxymètre permettant de mesurer le taux de monoxyde de carbone dans les poumons. Tous ces tests demandent au pharmacien un conseil et soutien auprès du client, l'officine devant être un partenaire de la santé à domicile.




Hidden page

le manuel *porphyre* du préparateur en pharmacie

Ouvrage coordonné par
Marie-José Mathieu
Jean-Marie Fonteneau

Rédigé par une équipe d'auteurs formateurs en CFA (pharmaciens et préparateurs), cet ouvrage est entièrement dédié aux préparateurs en pharmacie, qu'ils soient élèves ou professionnels.

Pour chaque discipline, vous retrouvez :

- l'essentiel des notions à connaître,
- des exercices d'application corrigés,
- des cas de comptoir à résoudre.

Un ouvrage complet qui vous soutiendra lors de la préparation de votre BP et vous accompagnera dans votre vie professionnelle à l'officine.

- Anatomie-physiologie
- Pharmacologie-pathologies
- Pharmacologie générale
- Toxicologie
- Commentaires techniques écrits
- Immunologie
- Microbiologie
- Chimie générale
- Chimie organique
- Biochimie
- Pharmacie galénique
- Botanique
- Phytothérapie
- Pharmacognosie
- Homéopathie
- Législation pharmaceutique
- Législation du travail
- Gestion
- Travaux pratiques
- Reconnaissances
- Dispositifs médicaux
- Communication professionnelle

ISBN : 978-2-910228-70-5



65€00



Conception graphique : Primo&Primo